RADIOISOTOPES, **58**, 291-442 (2009)

資　料

「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料

社団法人　日本アイソトープ協会　医学・薬学部会
ポジトロン核医学利用専門委員会　核薬学ワーキンググループ†

113-8941　東京都文京区本駒込2-28-45

Key Words：^{18}FDG, ^{15}O-water, ^{13}N-ammonia, ^{11}C-L-methionine, ^{11}C-sodium acetate, ^{11}C-choline, ^{18}F-sodium fluoride, ^{11}C-flumazenil, drug product standard code, manufacturing control standard code, manufacturing hygiene control standard code, quality control standard code, manufacturing direction, manufacturing record, quality record

はじめに

本資料は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」の運用にあたり，基準書，手順書，記録などのさまざまな整備しておくべき書類のうち，現時点で手引きとして提供可能なものを取りまとめたものである。ただし，ここに収載されている各種の書類の様式や内容はあくまで一つの例であり，各施設は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」，その基準に関する解説及びここに記載する参考資料などを参照し，それぞれの施設の状況を考慮して，施設に適した書類を個別に作成するものとする。

なお，本資料は，現時点における情報を基に作成されたものであり，今後新たな情報の提供や整備に伴い，逐次追加，改定される予定である。

Reference Materials for Standards of Compounds Labeled with Positron Emitting Radionuclides Approved as Established Techniques for Medical Use (2009 revision)
Nuclear Pharmacy Workgroup, Subcommittee on Medical Application of Positron Emitting Radionuclides, Medical Science and Pharmaceutical Committee, Japan Radioisotope Association : 2-28-45, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8941, Japan.

†ポジトロン核医学利用専門委員会
委員長　米倉　義晴（㈱放射線医学総合研究所）
同専門委員会核薬学ワーキンググループ
主　査　佐治　英郎（京都大学大学院薬学研究科）
委　員　井上　修（大阪大学大学院医学系研究科）
岩田　錬（東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）
鈴木　和年（㈱放射線医学総合研究所）
前田　稔（九州大学大学院薬学研究院）
安原　眞人（東京医科歯科大学医学部附属病院）
（所属は2008年11月現在）

目　次

資料1.　製造管理組織図（例）
資料2.　製品標準書（例）
(1) 2–デオキシ–2–フルオロ–D–グルコース（^{18}F）注射液
(2) アンモニア（^{13}N）注射液
(3) 水（^{15}O）注射液
(4) L–メチオニン（^{11}C）注射液
(5) 酢酸（^{11}C）注射液
(6) コリン（^{11}C）注射液
(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液
(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液
資料3.　製造管理基準書（例）

資料 4.　製造衛生管理基準書（例）
資料 5.　品質管理基準書（例）
資料 6.　入退出手順書（例）
資料 7.　クリーンベンチ操作手順書（例）
資料 8.　浮遊微粒子試験標準作業書（例）
資料 9.　空気中微生物試験標準作業書(例)（落下菌試験標準作業書，浮遊菌試験標準作業書）
資料 10.　付着菌試験標準作業書（例）
資料 11.　原料及び資材の品質管理記録(例)
資料 12.　製造指図書，製造記録（例）
(1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液([^{18}F]FDG 注射液)
(2) アンモニア（^{13}N）注射液
(3) 水（^{15}O）注射液
(4) L-メチオニン（^{11}C）注射液
(5) 酢酸（^{11}C）注射液
(6) コリン（^{11}C）注射液
(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液
(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液
資料 13.　品質試験記録（例）
(1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液([^{18}F]FDG 注射液)
(2) アンモニア（^{13}N）注射液
(3) 水（^{15}O）注射液
(4) L-メチオニン（^{11}C）注射液
(5) 酢酸（^{11}C）注射液
(6) コリン（^{11}C）注射液
(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液
(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液
資料 14.　浮遊微粒子試験記録（例）
資料 15.　空気中微生物試験記録（浮遊菌試験記録）(例)
資料 16.　空気中微生物試験記録（落下菌試験記録）(例)
資料 17.　付着菌試験記録（例）

資料 1.　製造管理組織図（例）

製造管理者（氏名　○○　○○）	製造管理責任者	（氏名　○○　○○）
	品質管理責任者	（氏名　○○　○○）

資料 2.　製品標準書（例）

(1)　2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液

(i)　水酸化ナトリウムを用いて加水分解する場合

製品標準書

1.　薬剤の名称，成分

1）名　称

2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液([^{18}F]FDG 注射液)

2）成　分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース(^{18}F)（[^{18}F]FDG）	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 注射用水	1 mL	17～21 mL

2.　合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○社製　FDG 合成装置○○○○　医療機器承認番号：○○○○

3.　原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	マンノーストリフレート*1)　($C_{15}H_{19}F_3O_{12}S$)
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 外観　白色～わずかにうすい褐色，結晶～粉末 融点　119～122℃ 純度　98%以上 トリフレートアニオン　0.2%以下
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類 I に示す。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期限内であることを確認する。
6	保管方法	1．保管容器：不活性ガスを満たし密封した褐色ガラスバイアル内に保管 2．保管条件：冷凍庫内（−20℃）

*1) マンノーストリフレートは受入れ基準を満たした相当品（ABX 社など）を用いることができる。

b. フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するターゲット水（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲット水（出発物質)】

1	ターゲット水*1)	[^{18}O]H_2O
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○

3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書または添付書類Ⅱの方法により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 無色澄明の液体 純度（H_2O＞98%）または電気伝導度(＜150 μS/cm) 粒子・異物を認めない。
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

*1）ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　型式：〇〇〇〇

c．製剤に含まれる他の成分

[^{18}F]FDG 注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
注射用水	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d．合成試薬，精製物質，消耗品，交換部品*1)

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
クリプトフィックス 2.2.2*3) (Kryptofix 2.2.2)	反応試薬	○○○社	分析証明書
無水アセトニトリル	反応溶媒	○○○社	純度≧99.8%、 H_2O≦10 ppm
炭酸カリウム （$K_2CO_3 \cdot 1.5H_2O$）	合成試薬 イオン交換樹脂の洗浄	○○○社	純度≧99.995%
1 mol/L 水酸化ナトリウム	加水分解	○○○社	1 mol/L　定量分析用
試薬キット F*4)	合成試薬	○○○社	調剤証明書
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	○○○社	日本薬局方
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄 イオン交換樹脂の洗浄	○○○社	日本薬局方
アクセル QMA ライトカートリッジ*5)	フッ素イオンの吸着	○○○社	分析証明書
IC-H カートリッジ*6)	製剤の精製 （不純物の除去）	○○○社	分析証明書

PS-2 カートリッジ*7)	製剤の精製（不純物の除去）	○○○社	分析証明書
アルミナカートリッジ*8)	製剤の精製（不純物の除去）	○○○社	分析証明書
FDG 合成カセット	FDG の合成	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*9)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*10)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
試薬用バイアル*11)	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
^{18}O－水回収バイアル*11)	ターゲット水の回収	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*11)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
窒素ボンベ	試薬･製剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1）合成試薬，消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。
*3）Kryptofix 2.2.2 は Merck 社の製品である。
*4）試薬キット F には，アセトニトリル，Kryptofix 2.2.2，炭酸カリウム溶液，0.3 mol/L 水酸化ナトリウム，QMA 活性化試薬，注射用水バイアルが含まれる。
*5）アクセル QMA ライトカートリッジ（Sep-Pak Light Accell QMA）は Waters 社の製品である。
*6）IC-H カートリッジは Alltech 社（Maxi-Clean Cartriges IC-H）を用いることができる。
*7）PS-2 カートリッジ（Sep-Pak PS-2）は Waters 社の製品である。
*8）アルミナカートリッジとしては，Waters 社（Sep-Pak Plus Alumina N）及び相当品を用いることができる。
*9）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。
*10）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。
*11）試薬用バイアル，^{18}O–水回収バイアル，製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e. 標準物質

以下の化合物を［^{18}F］FDG 注射液の品質管理用として用いる。

標準物質		供給者名*1)	仕様と受入れ基準
1	2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose	○○○社	分析証明書
2	2-Chloro-2-deoxy-D-glucose	○○○社	分析証明書
3	エタノール	○○○社	試薬特級
4	アセトニトリル	○○○社	試薬特級

*1）各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2−1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規 格 値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	19 mL±2 mL	毎合成後
1-2．放射能	−	毎合成後
1-3．比放射能	37 MBq/μmol 以上	(理論値)*2)
1-4．半減期	105～115 分	毎合成後
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．エタノール	2 000 ppm 以下	1 回／年以上
7-4．アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回／年以上
7-5．アルミニウムイオン	10 ppm 以下	毎合成後
7-6．ClDG	40 ppm 以下	1 回／年以上
7-7．Kryptofix 2.2.2	40 ppm 以下	毎合成後

*1）頻度

- 初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。
- 毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。
- 1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。
- 毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合すること。

*2）毎合成時，比放射能としては理論値を用いる。ただし，1 回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し，規格値以上であることを確認する。

2−2）製品の試験方法

項　目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{18}F]FDG注射液の液量を，容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	[^{18}F]FDG注射液の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　比放射能	[^{18}F]FDG 注射液の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したFDGの量から算出する*2)。
1-4.　半減期	[^{18}F]FDG注射液の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法*3)を用いて行う。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定めるpH測定法またはpH試験紙*5)により測定する。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法*6)またはラジオ液体クロマトグラフ法*7)にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*8)。
7-4.　アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*8)。
7-5.　アルミニウムイオン	アルミニウムイオン試験紙*9)に試料を滴下し，3 分間放置後，試験紙の呈色を標準変色表と比較する。
7-6.　ClDG	電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う*10)。
7-7.　Kryptofix 2.2.2	薄層クロマトグラフ法にて行う*11)。

*1）ガンマ線測定法

[^{18}F]FDG注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　4ガンマ線測定法に準じる。

*2）比放射能測定法

[^{18}F]FDG注射液の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1)に従って定量する。電気化学検

出器を用いる液体クロマトグラフ法によりFDG標準液について検量線を作成する。[^{18}F]FDG注射液の一定量について同様の試験を行い，検量線より[^{18}F]FDG注射液のFDGの量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い，移動相として220 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液，流量0.2 mL/分の条件で測定したときのFDG保持時間は25分前後である。

*3）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業の「ウェルリーダーSK 603」を用いることができる。

*4）血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」のⅢ．一般試験法　11無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5）pH試験紙

pH試験紙には，Whatman社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6）ラジオ薄層クロマトグラフ法

アセトニトリル/水混液（95：5）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき，FDGのR_f値は，0.4前後である。シリカゲル薄層を使用し，0.1 vol%のトリエチルアミンを含むメタノールを展開溶媒として試験を行うとき，FDGのR_f値は，0.6前後である。

*7）ラジオ液体クロマトグラフ法

μBondapak carbohydrate（日本ウォーターズ社）を充填したϕ 3.9 mm×30 cmのカラムを使用し，アセトニトリル/水混液（85：15）を移動相として流速1 mL/分で溶出したとき，FDGは約6.5分の位置に溶出される。

*8）ガスクロマトグラフ法

水素イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-1 15% SHINCARBON A60/80 3.2×3 100 mm」を用い，カラム温度90℃，インジェクタ温度180℃，FID温度180℃，キャリアガスN_2 70 kPaの条件で測定したときエタノール，メタノール，アセトニトリルの保持時間はそれぞれ4.1分，3.4分，6.7分前後である。

*9）アルミニウムイオン試験法

アルミニウム試験紙として，アドバンテック社「アルミチェック」を用いることができる。

*10）ClDG測定法

電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う。カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い，移動相として，220 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液，流量0.2 mL/分の条件で測定したときのClDGの保持時間は27分前後である。

*11）薄層クロマトグラフ法

「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」のⅢ．一般試験法　8薄層クロマトグラフ法に準じて行う。メタノール/25%アンモニア水混液（9：1）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき，Kryptofix 2.2.2のR_f値は，0.38前後である。

4. 製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　　型式：FDG 合成装置○○○○　　医療機器承認番号：○○○

2) 各ロットに使用する試薬類

[^{18}F]FDG 注射液の各ロットは以下の試薬を用いて製造する。

成分の名称	成分の使用目的	使用量
[^{18}O]水（[^{18}O]H_2O）	フッ化物イオン(^{18}F)の製造	2.5 mL
フッ化物(^{18}F)イオン	合成原料	○○ GBq *1)
マンノーストリフレート	合成原料	20 mg
アセトニトリル	反応溶媒(合成原料)	1.3 mL
0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液*2)	加水分解	4 mL
クリプトフィックス 2.2.2 *3)	反応試薬	20 mg
炭酸カリウム溶液*3)	合成試薬	0.88 mL
QMA 調製用試薬*4)	イオン交換樹脂の洗浄	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	0.7 mL
注射用水	製剤の溶媒	5 mL
注射用水	精製樹脂の洗浄 イオン交換樹脂の洗浄	120 mL 60 mL
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	10 mL
アクセル QMA ライトカートリッジ	フッ素イオンの吸着	1 個
IC-H カートリッジ	製剤の精製（不純物の除去）	1 個
PS-2 カートリッジ	製剤の精製（不純物の除去）	1 個
アルミナカートリッジ	製剤の精製（不純物の除去）	1 個

*1) ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，フッ化物(^{18}F)イオンの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2) 院内調製する場合，注射用水 35 mL に対し，1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 15 mL を溶解し，0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を調製する。

*3) 院内調製する場合，注射用水 2 mL に対し，炭酸カリウム 28 mg を溶解し，炭酸カリウム水溶液を調製する。アセトニトリル 7 mL に対し，クリプトフィックス 2.2.2 200 mg を溶解し調製する。使用時に，炭酸カリウム水溶液 0.2 mL とクリプトフィックス 2.2.2/アセトニトリル溶液 0.7 mL を調製する。

*4) 院内調製する場合，注射用水 100 mL に対し，炭酸カリウム 16.7 g を溶解し，1 mol/L 炭酸カリウム水溶液を調製する。

3) 製造方法

3-1) [^{18}O]H_2O を含むターゲット水に陽子を照射して^{18}O(p, n)^{18}F の核反応により[^{18}F]フッ化物イオンを製する。

3-2) 生成した担体無添加の［^{18}F]フッ化物イオンを QMA カートリッジに吸着させる。

3-3) QMA カートリッジに吸着させた［^{18}F]フッ化物イオンを Kryptofix 2.2.2/炭酸カリウム溶液で脱離し，反応器に[^{18}F]KF を導入する。

3-4) アセトニトリル溶液を加え，濃縮乾固して溶媒を除く。

3-5) マンノーストリフレートのアセトニトリル溶液を反応器に導入し，反応器を密閉状態で加熱してフッ素化を行う。次いでアセトニトリルを濃縮乾固する。

3-6) 反応器に 0.3 mol/L の水酸化ナトリウ

ムを加え，密閉状態で加熱した後，室温で攪拌しながら加水分解を行う。

3-7）加水分解終了後，FDG 溶液を精製カラム（IC-H カートリッジ, PS-2 カートリッジ, アルミナカートリッジ）に通して精製し，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用薬剤とする。

4）製造手順

4-1）[^{18}F]フッ化物イオンの製造

[^{18}O]H_2O を含むターゲット水に陽子を照射して$^{18}O(p, n)^{18}F$ の核反応により[^{18}F]フッ化物イオンを製する。

4-2）アクセル QMA ライトカートリッジの調製

一昼夜以上消毒用エタノールに浸して保管した QMA カラムを取り出し，QMA 活性化用試薬 10 mL を通し，注射用水 60 mL で洗浄する。

4-3）IC-H カートリッジ，アルミナカートリッジの洗浄

一昼夜以上消毒用エタノールに浸して保管したカラムを取り出し，注射用水各 40 mL で洗浄する。

4-4）PS-2 カートリッジの活性化

消毒用エタノール 10 mL で上記カラムを活性化した後，注射用水 40 mL で洗浄する。

4-5）合成カセットの準備

カセットを合成装置本体の所定の位置にセットする。付属の反応器やターゲット水回収バイアルのセット，^{18}O-水回収ライン，Waste ラインなどの配管を接続し，取り付ける。

4-6）合成準備前確認

合成装置及びカセットの動作確認を行う。コンピュータの「Check before preparation」画面のチェックリストで準備状況を確認する。次いで「Preparation」画面で加圧テストや排気テスト，リークテスト，流量テスト等の準備動作を確認する。

4-7）製品バイアルの取り付け

品質管理装置の準備を行い，製品バイアルをセットする。製品バイアルには，あらかじめ注射用水 9 mL を加える。

4-8）アクセル QMA ライトカートリッジの取り付け

QMA カートリッジをカセットの所定の位置に取り付ける。

4-9）精製カラムの取り付け

IC-H カートリッジ，PS-2 カートリッジ，アルミナカートリッジの順に接続し，付属のエクステンションチューブを取り付け，カートリッジのリークテストを行う。リークの有無の確認後，カートリッジホルダに設置する。

4-10）試薬の準備

試薬を各バイアルに注入し，試薬トレイにセットする。また，市販の合成キットを用いる場合は，各バイアルの準備を行う。クリプトフィックス 2.2.2 20 mg に炭酸カリウム溶液 0.88 mL とアセトニトリル 0.68 mL の混合液を溶解する。マンノーストリフレート 20 mg にアセトニトリル 1.3 mL を溶解する。アセトニトリル 0.7 mL，0.3 mol/L 水酸化ナトリウム 4 mL，注射用水 5 mL を準備する。試薬トレイにセットし，合成装置の所定の位置に載せる。カセットの各試薬用配管に注射針を取り付け，各試薬バイアルに注入する。

4-11）合成直前の確認

試薬の設置ができたらコンピュータの「Check before synthesis」画面のチェックリストによりチェックを行う。

4-12）[^{18}F]フッ化物イオンの回収と合成の開始

コンピュータの回収開始ボタンを押

し，[^{18}F]フッ化物イオンを回収する。回収終了後，合成開始ボタンを押す。以後，上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に[^{18}F]FDGを合成する。

4-13) [^{18}F]FDGの回収

合成終了後，[^{18}F]FDG溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

4-14) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

5) 合成終了後の手順

5-1) 合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

5-2) 合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5. 製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1) 用法・用量

120 ～ 480 MBq（2 ～ 8 MBq/kg体重）を静脈内に投与する。その直後より撮像終了まで頻回に動脈血または動脈，静脈血の採血を行い，血漿中の放射能濃度を測定する。更に血漿中のブドウ糖濃度も測定する。投与直後より連続的な動態イメージングを行うか投与40 ～ 90分後より撮像する。なお，相対的なブドウ糖消費の臓器分布を画像化することのみを目的とする場合には，採血は不要である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2) 使用上の注意または取扱いの注意

2-1) 使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・その他

「放射性医薬品副作用事例調査報告　第16報」(日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会）において自家製の[^{18}F]FDG注射液による副作用は頭痛，悪寒を訴え発疹を生じた1例が，第28報・第29報それぞれで皮膚発赤・そう痒感2例が報告されている。

2-2) 取扱いの注意

[^{18}F]FDG注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，FDG合成装置○○○○取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
トリフレート等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3) 品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを

確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
比放射能	1回／年以上	品質検定記録参照
放射能の確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性核種純度	1回／年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回／年以上	品質検定試験参照
ClDG	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

Ⅰ．マンノーストリフレート分析証明書

Ⅱ．［^{18}O］H_2O 分析証明書

Ⅲ-1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）

2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）

3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）

Ⅳ．日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42**（2005）

Ⅴ．平成16年度厚生労働省科学研究費補助金　医療技術評価総合研究事業　PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(ii) 塩酸を用いて加水分解する場合

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名　称

2−デオキシ−2−フルオロ−D−グルコース（^{18}F）注射液（[^{18}F]FDG 注射液）

2）成　分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース(^{18}F)（[^{18}F]FDG）	合成終了時： 17 MBq～1.7 GBq	合成終了時： 400 MBq～40 GBq
他の成分等 注射用水 1 mol/L 塩酸 中和用緩衝液*1）	 0.45 mL 0.09 mL 0.45 mL	 12～13 mL 2 mL 10 mL

*1）注射用水 100 mL に対し，NaOH 536 mg，Na_2HPO_4 3.204 g を溶解して調製する。

2. 合成装置の医療機器承認番号

○○○○○社製　　FDG 自動合成装置○○○○○　　医療機器承認番号　○○○○○

3. 原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	マンノーストリフレート（$C_{15}H_{19}F_3O_{12}S$）*1）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 外観　白色～わずかにうすい褐色，結晶～粉末 融点　119～122 ℃ 純度　98%以上 トリフレートアニオン　0.2%以下
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅰに示す。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：不活性ガスを満たし密封した褐色ガラスバイアル内に保管 2. 保管条件：冷凍庫内（−20℃）

*1）マンノーストリフレートは ABX 社（M-103 GE）より供給が可能である。

b. フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用されるターゲット水（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲット材料（出発物質)】

1	ターゲット材料	[^{18}O]水（[^{18}O]H_2O）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書または添付書類Ⅳの方法により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 無色澄明の液体 純度（H_2O＞98%）または電気伝導度(＜150 μS/cm) 粒子・異物を認めない。
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅳの方法により，上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

ターゲット材料([^{18}O]水）の他の供給元を以下に示す。

供給会社	分析証明書
○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

【フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用されるサイクロトロン】

製造者名：○○○○○株式会社　　　型式：○○○

c. 製剤に含まれる他の成分

[^{18}F]FDG 注射液の調製に以下の薬品等を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*2)
注射用水	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
中和用緩衝液*1) リン酸水素二ナトリウム Na_2HPO_4 水酸化ナトリウム NaOH	pH 調整	○○○社	 純度≧99% 添付書類Ⅴ-1 JIS 試薬特級 添付書類Ⅴ-2
塩酸　HCl	加水分解	○○○社	容量分析用（1 mol/L） 添付書類Ⅴ-3

*1）注射用水 100 mL に対し，NaOH 536 mg，Na_2HPO_4 3.204 g を溶解して調製する。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

d．その他の試薬，溶剤，ガス，精製カラムないし精製物質等

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
アセトニトリル	反応溶媒	○○○社	純度≧99%，無水 添付書類Ｖ-4
消毒用エタノール	滅菌 精製樹脂の活性化	○○○社	日本薬局方
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄	○○○社	日本薬局方
注射用生理食塩液	製剤の希釈	○○○社	日本薬局方
アルミナカートリッジ*2)	製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	添付書類Ｖ-5
C18 カートリッジ*3)	製剤の精製 (不純物の除去)	○○○社	添付書類Ｖ-6
[^{18}F]FDG 合成用キット*4)	製剤の合成	○○○社	添付書類Ｖ-7
エクステンションチューブ	製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*5)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*6)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
注射針	製剤の移送 製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
滅菌バイアル	製剤の保存	○○○社	添付書類Ｖ-8
純窒素ガス	製剤の移送	○○○社	純度> 99.9995%

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*2）アルミナカートリッジとしては Waters 社（Sep-Pak plus Alumina N）及び相当品を用いることができる。

*3）C18 カートリッジとしては Waters 社（Sep-Pak plus tC18）及び相当品を用いることができる。

*4）[^{18}F]FDG 合成用キットには，[^{18}F]FDG 合成用カセットの他，バイアル（8 個）が含まれている。

*5）滅菌用フィルタとしては MILLIPORE 社（Millex-GS）及び相当品を用いることができる。

*6）製品バイアルの排気用フィルタとしては MILLIPORE 社（Dualex）及び相当品を用いることができる。

e．標準物質

以下の化合物を［^{18}F］FDG 注射液の品質管理用として用いる。

標準物質		供給者名称	仕様と受入れ基準
1	2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose*1)	○○社	添付書類VI-1
2	2-Chloro-2-deoxy-D-glucose*2)	○○社	添付書類VI-2
3	エタノール	○○社	添付書類VI-3 試薬特級
4	メタノール	○○社	添付書類VI-4 JIS 試薬特級
5	アセトニトリル	○○社	添付書類VI-5 試薬特級

*1）2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose は SIGMA 社（F-5006）より供給が可能である。

*2）2-Chloro-2-deoxy-D-glucose は ABX 社より供給が可能である。

2）製品の規格及び試験方法

2-1）製品の規格及び試験頻度

項　目		規格値	頻　度*1)
1	ロットあたりの容量	23 mL±2mL	毎合成後
2	放射能	－	毎合成後
3	比放射能	37 MBq/μmol 以上	(理論値*2))
4	放射能半減期	105～115 分	毎合成後
5	性状	澄明	毎合成後
6	粒子の有無	認めない	毎合成後
7	エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
8	無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
9	pH	5.0～8.0	毎合成後
10	放射能の確認試験	511 keV にピークを認める	毎合成後
11	放射性異核種	511 keV 及び 1 022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
12	放射化学的純度	95%以上	毎合成後
13	化学的純度等		
13-1	エタノール	2 000 ppm 以下	1 回／年以上
13-2	メタノール	1 200 ppm 以下	1 回／年以上
13-3	アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回／年以上
13-4	アルミニウムイオン	10 ppm 以下	毎合成後
13-5	ClDG	40 ppm 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後(事後)：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合すること。

*2）担体を添加しない製法を用いて製し，検出器の感度の問題から製剤中に含まれる FDG の定量が困難な場合は，毎合成時，比放射能としては理論値を用いる。ただし，1 回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し，規格値以上であることを確認する。

2-2）製品の試験方法

項　目		試験方法
1	ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{18}F]FDG 注射液の液量を，容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
2	放射能	[^{18}F]FDG 注射液の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
3	比放射能	[^{18}F]FDG 注射液の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したFDG の量から算出する*2)。
4	放射能半減期	[^{18}F]FDG 注射液の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
5	性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
6	粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
7	エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法*3)を用いて行う。
8	無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
9	pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙（Whatman 社，Type CF 及び相当品）により測定する。
10	放射能の確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
11	放射性核種純度	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
12	放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法*5) またはラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
13	化学的純度等	
13-1	エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。
13-2	メタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。
13-3	アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。
13-4	アルミニウムイオン	アルミニウムイオン試験紙*8)に試料を滴下し，3 分間放置後，試験紙の呈色を標準変色表と比較する。
13-5	ClDG	電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う*9)。

*1）ガンマ線測定法

[^{18}F]FDG 注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）比放射能測定法

[^{18}F]FDG 注射液の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1) に従って定量する。電気化学検出器を用いる液体クロマトグラフ法により FDG 標準液について検量線を作成する。[^{18}F]FDG 注射液の一定量について同様な試験を行い，検量線より [^{18}F]FDG 注射液の FDG の量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak PA-1 Guard 4×50 mm」を用い，移動相として 220 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液，流速 0.2 mL/分の条件で測定したときの FDG の保持時間は 25 分前後である。

ただし，担体を添加しない製法で製し，物質量の定量が困難な場合（キャリアフリー状態での合成の場合）は，毎合成時には，比放射能としては理論値を用いる。

*3）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*4) 血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5) ラジオ薄層クロマトグラフ法

アセトニトリル/水混液（95：5）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により試験を行うとき，FDG の R_f 値は，0.4 前後である。また，シリカゲル薄層を使用し，0.1 vol%のトリエチルアミンを含むメタノールを展開溶媒として試験を行うとき，FDG の R_f 値は，0.6 前後である。

*6) ラジオ液体クロマトグラフ法

μBondapak carbohydrate（日本ウォーターズ社）を充填した φ 3.9 mm×30 cm のカラムを使用し，アセトニトリル/水混液（85：15）を移動相として流速 1 mL/分で溶出したとき，FDG は約 6.5 分の位置に溶出される。

*7) ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-1 15% SHINCARBON A60/80 3.2×3 100 mm」を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度 180 ℃，FID 温度 180 ℃，キャリアガス N_2 70 kPa の条件で測定したときのエタノール，メタノール，アセトニトリルの保持時間はそれぞれ，4.1 分，3.4 分，6.7 分前後である。

*8) アルミニウムイオン試験法

アルミニウムイオン試験紙として，アドバンテック社「アルミチェック」を用いることができる。

*9) ClDG 測定法

電気化学検出器を備えた液体クロマトグラフ法にて行う。カラムとしてダイオネクス社「CarboPak PA-1 4×250 mm」及び「CarboPak　PA-1 Guard 4×50 mm」を用い，移動相として 220 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液，流速 0.2 mL/分の条件で測定したときの ClDG の保持時間は 27 分前後である。

4.　製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○社　　型式：○○○○○○　　医療機器承認番号：○○○○○

2) 各ロットに使用する試薬類

[^{18}F]FDG 注射液の各ロットは以下の試薬を用いて製造される。

成分の名称	成分の使用目的	使用量
マンノーストリフレート（$C_{15}H_{19}F_3O_{12}S$）	合成原料	30 mg
[^{18}O]水（[^{18}O]H_2O）	フッ化物イオン(^{18}F)の製造	2～3 mL
フッ化物(^{18}F)イオン	合成原料	○○ GBq *1)
注射用水	製剤の溶媒 精製樹脂の洗浄	12～13 mL 20 mL 以上
1 mol/L 塩酸	加水分解	2 mL
中和用緩衝液*2)	pH 調整	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	4 mL
消毒用エタノール	精製樹脂の活性化	10 mL
アセトニトリル	反応溶媒	5 mL
[^{18}F]FDG 合成用キット	製剤の合成	1 セット
アルミナカートリッジ	製剤の精製（不純物の除去）	1 個
C18 カートリッジ	製剤の精製（不純物の除去）	2 個

*1）ここに示すより，より高放射能量を用いて合成を行う場合には，フッ化物（^{18}F）イオンの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）注射用水 100 mL に対し，NaOH 536 mg，Na_2HPO_4 3.204 g を溶解し，中和用緩衝液を調製する。

3）製造方法

3–1）[^{18}O]H_2O を含むターゲット水に陽子を照射して^{18}O(p, n)^{18}F の核反応により［^{18}F］フッ化物イオンを製する。

3–2）生成した担体無添加の［^{18}F］フッ化物イオンを4–(4–メチルピペリジニル)ピリジニウム基を有する樹脂に吸着させる。

3–3）無水アセトニトリルにより水分を除去後，無水アセトニトリルに溶解した 1,3,4,6–テトラ–*O*–アセチル–2–*O*–トリフルオロメタンスルフォニル–*β*–D–マンノピラノース（マンノーストリフレート）を加えて反応させる。

3–4）得られたフルオロテトラアセチルグルコピラノースを塩酸で加水分解し，中和用緩衝液で中和する。

3–5）Sep-Pak Plus tC18，Sep-Pak Alumina N カートリッジカラムにより不純物を分離除去した後，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射薬剤の製法により製する。

4）製造手順

4–1）中和用緩衝液を調製

注射用水 100 mL に対し，NaOH 536 mg，Na_2HPO_4 3.204 g を溶解し，中和用緩衝液を調製する。

4–2）［^{18}F］フッ化物イオンの製造

[^{18}O]H_2O を含むターゲット水に陽子を照射して^{18}O(p, n)^{18}F の核反応により［^{18}F］フッ化物イオンを製する。

4–3）Sep-Pak Plus tC18, Sep-Pak Alumina N カートリッジカラムの活性化

消毒用エタノールで上記カラムを活性化した後，注射用水で洗浄する。

4–4）［^{18}F］FDG 合成用キットの準備

付属のシリンジ（6 本）をカセットにセットする。また，付属のバイアルにアセトニトリル（4 mL），1 mol/L 塩酸（2 mL），中和用緩衝液（10 mL）を入れ，カセットに取り付ける。マンノーストリフレート（30 mg）のバイアルをカセットに取り付ける。

4–5）［^{18}F］FDG 合成用カセットの取り付け（LOAD）

Sep-Pak Plus tC18，Sep-Pak Alumina N カートリッジカラム，その他の配管を取り

付け，[^{18}F]FDG合成用カセットを合成装置にセット，LOADボタンを押す。自動的にセットアップが行われレディーランプが点灯する。

4-6）[^{18}F]フッ化物イオンの回収と合成の開始

[^{18}F]フッ化物イオンを回収し，合成開始ボタンを押す。以後，上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に [^{18}F]FDGが合成される。

4-7）[^{18}F]FDGの回収

合成終了後，[^{18}F]FDG溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，あらかじめ注射用水（12～13 mL）を加えた滅菌バイアル中に回収される。

4-8）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

5）合成終了後の手順

原材料は単回使用とし，適切に廃棄する。

5.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

120～480 MBq（2～8 MBq/kg体重）を静脈内に投与する。その直後より撮像終了まで頻回に動脈血または動脈化静脈血の採血を行い，血漿中の放射能濃度を測定する。更に血漿中のブドウ糖濃度も測定する。投与直後より連続的な動態イメージングを行うか投与40～90分後より撮像する。なお，相対的なブドウ糖消費の臓器分布を画像化することのみを目的とする場合には，採血は不要である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・その他

「放射性医薬品副作用事例調査報告　第16報」(日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会）において自家製の[^{18}F]FDG注射液による副作用は頭痛，悪寒を訴え発疹を生じた1例が，第28報・第29報それぞれで皮膚発赤・そう痒感2例が報告されている。

2-2）取扱いの注意

[^{18}F]FDG注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法等に則り，取り扱うこと。

7.　定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，

基準内であることを確認する。

具体例

対象機器	校正内容	校正頻度
pH メータ	本体、電極の検定	定められた検定有効期間に従う。
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回／年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低連続 3 ロットの試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

具体例

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目 類縁物質の測定 残留溶媒の測定 無菌試験	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチの HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	清浄度，風速，差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低連続 3 ロットの試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

具体例

試験項目	試験実施項目	規格	備考
精製工程のカラム溶出速度の変更	pH 化学的純度試験	別途定める。	3 ロットについて実施する。
トリフレートの購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	原料規格に合致することが前提。

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能

性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低連続3ロット実施し，変更前と同等の結果を与えることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を製品標準書にファイリングすること。

c．定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格	備考
残留溶媒試験	1回／年以上	別途定める。	測定法は別途定める。
放射性核種純度	1回／年以上	別途定める。	測定法は別途定める。
ClDG	1回／年以上	別途定める。	測定法は別途定める。

添付書類

Ⅰ．マンノーストリフレート分析証明書

Ⅱ．[^{18}O]H_2O 分析証明書

Ⅲ．[^{18}O]H_2O 分析手順書

Ⅳ-1．Na_2HPO_4 分析証明書

2．NaOH分析証明書

3．1 mol/L HCl分析証明書

4．CH_3CN 分析証明書

5．アルミナカートリッジ分析証明書

6．C18カートリッジ分析証明書

7．[^{18}F]FDG合成用キット分析証明書

8．滅菌バイアル分析証明書

Ⅴ-1．FDG分析証明書

2．ClDG分析証明書

3．エタノール分析証明書

4．メタノール分析証明書

5．CH_3CN 分析証明書

Ⅵ．日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」，*RADIOISOTOPES*，**58**，221-245（2009）

日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン第2版，平成17年10月，核医学，**42**（2005）

(2)　アンモニア（^{13}N）注射液

製品標準書

1．薬剤の名称，成分

1）名称

アンモニア（^{13}N）注射液（[^{13}N]NH_3 注射液）

2）成分

成　　分	内容量/1 mLあたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： [^{13}N]アンモニア	合成終了時： ○○ MBq～○○ GBq	合成終了時： ○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	9～11 mL

2.　合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○社製　　アンモニア合成装置○○○○　医療機器承認番号：○○○○

3.　原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a.　アンモニア(^{13}N)の製造に使用するターゲット水(出発物質及び添加物質)並びにサイクロトロン

【ターゲット水*1)（出発物質)】

1	成分名	注射用水（$[^{16}O]H_2O$）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。 受入れ基準： 日本薬局方　注射用水 外観　　無色澄明の液体
4	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
5	保管方法	1．保管容器：無色透明のアンプル 2．保管温度：室温 3．本試薬は，ここに示される保管方法で保管されるとき，検査日時より3年間有効である。

*1）ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【ターゲット水*1)（添加物質)】

1	ターゲット材料（添加物質）	無水エタノール（99.5）C_2H_5OH
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。 受入れ基準： 日本薬局方　無水エタノール（99.5 vol%以上含有） 組成及び性状　無色澄明の液体， 特異なにおいがある。
4	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
5	保管方法	1．保管容器：気密容器・遮光（500 mL ガラス容器） 2．保管条件：火気を避けて室温保存 3．本試薬は，ここに示される保管方法で保管されるとき，検査日時より3年間有効である。

*1）ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【アンモニア（^{13}N）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：○○○○

b. 製剤に含まれる他の成分

アンモニア（^{13}N）注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
生理食塩液	製剤の溶媒 イオン交換樹脂の調整	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c. 合成に使用する試薬，カラム，消耗品，交換部品，ガス

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
消毒用エタノール	イオン交換樹脂の滅菌	○○○社	日本薬局方
注射用水	イオン交換樹脂の洗浄 不純物の除去	○○○社	日本薬局方
イオン交換樹脂*2)	アンモニアの吸着 製剤の精製 （不純物の除去）	○○○社	添付書類
エクステンションチューブ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
シリンジ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
三連三方活栓	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素	試薬･製剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*2）イオン交換樹脂はWaters社（Sep-Pak Plus Accell CM）を用いることができる。

*3）滅菌用フィルタはMILLIPORE社（Millex-GS）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタはMILLIPORE社（Dualex）を用いることができる。

*5）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2）製品の規格及び試験方法

2–1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	10 mL ±1 mL	使用日ごとに 1 回
1-2．放射能	－	使用日ごとに 1 回
1-3．半減期	9.5～10.5 分	使用日ごとに 1 回
2．性状		
2-1．性状	澄明	使用日ごとに 1 回
2-2．粒子の有無	認めない	使用日ごとに 1 回
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	使用日ごとに 1 回
4．無菌試験	菌の発育を認めない	使用日ごとに 1 回(事後)
5．pH	5.0～8.0	使用日ごとに 1 回
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	使用日ごとに 1 回
7-3．ホルムアルデヒド	2 ppm 以下	使用日ごとに 1 回

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・使用日ごとに 1 回：［^{13}N］アンモニア薬剤は短期間で放射能が減衰する（半減期は約 10 分）ため，本装置で合成された［^{13}N］アンモニア薬剤は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち，被検者に使用する［^{13}N］アンモニア薬剤を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能である。

　したがって，頻度の「使用日ごとに 1 回」については，現実的方法として，実際に被検者に投与される［^{13}N］アンモニア薬剤を合成する日の最初に，試験的に［^{13}N］アンモニア薬剤を 1 回合成（検定合成）し，これを検定することとする。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・使用日ごとに 1 回（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2–2）製品の試験方法

項目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{13}N]アンモニア薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	[^{13}N]アンモニア薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　半減期	[^{13}N]アンモニア薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法またはラジオ液体クロマトグラフ法*5)にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　ホルムアルデヒド	ホルムアルデヒド呈色試薬*6)で測定する。

*1）ガンマ線測定法

[^{13}N]アンモニア薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5）ラジオ液体クロマトグラフ法

カラムとして島津製作所製 Shim-Pak（内径 3.9 mm×長さ 150 mm）を使用し，室温で 5 mmol/L 硝酸を移動相とするとき，[^{13}N]アンモニアの保持容量は 4.5 mL 前後である。また，カラムとしてウォーターズ社製 Nova-Pak C18（内径 3.9 mm×長さ 150 mm）を使用し，室温で 5 mmol/L PIC B-8・アセトニトリル（40：60）を移動相とするとき，[^{13}N]アンモニアの保持容量は 1.25 mL 前後である。

*6）ホルムアルデヒド呈色試薬

ホルムアルデヒド呈色反応試薬として，共立理化学研究所製パックテストを使用することができる。

4. [^{13}N]アンモニアの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　型式：アンモニア合成装置○○○　医療機器承認番号：○○○

2）各ロットに使用する試薬類

[^{13}N]アンモニアは以下の試薬類を用いて製造される。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
10 mmol/L エタノール水溶液*1)	[^{13}N]アンモニアの製造	2.5 mL
[^{13}N]アンモニア	製造物質	○～○○ GBq*2)
消毒用エタノール	イオン交換樹脂の滅菌	10 mL
注射用水	イオン交換樹脂の洗浄 不純物の除去	100 mL
生理食塩液	イオン交換樹脂の調整 製剤の溶媒	40 mL
イオン交換樹脂	アンモニアの吸着 製剤の精製（不純物の除去）	1 個

*1）注射用水 50 mL にエタノール 29 μL を添加し，十分混和する。

*2）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{13}N]アンモニアの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）10 mmol/L エタノール水溶液をターゲットボックスへ充填する。

3-2）エタノールを含む注射用水に陽子を照射して^{16}O(p, α)^{13}N の核反応により，ターゲットボックス内で [^{13}N]アンモニアを直接生成する。

3-3）回収液をイオン交換樹脂に通して [^{13}N]アンモニアを保持させ，不純成分を通過させる。

3-4）イオン交換樹脂を注射用水で洗浄し，残留する不純成分を洗い流す。

3-5）洗浄後，生理食塩液によりイオン交換樹脂に保持された [^{13}N]アンモニアを溶出し，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4-1）ディスポーザブル部品の準備

合成に使用する一日ごとの試薬，カラム，消耗品，再利用部品を準備する。イオン交換樹脂は消毒用エタノール，注射用水の順に洗浄する。

4-2）合成装置の準備

合成装置の所定の位置に試薬，カラム，消耗品，廃液バイアル，製品バイアル，ターゲット回収ラインを取り付ける。

4–3）合成前準備

パーソナルコンピュータよりイオン交換樹脂のコンディショニングを実施する。

生理食塩液 20 mL をイオン交換樹脂に通し，注射用水 20 mL で洗浄する。

4–4）ターゲット水の準備

10 mmol/L エタノール水溶液をターゲットボックスへ充填する。

4–5）[^{13}N]アンモニアの製造

エタノールを含む注射用水に陽子を照射して，$^{16}O(p,\alpha)^{13}N$ の核反応により，ターゲットボックス内で［^{13}N]アンモニアを直接生成する。

4–6）[^{13}N]アンモニアの回収と合成

コンピュータの回収開始ボタンを押し，[^{13}N]アンモニアを含むターゲット水を回収する。回収終了後，合成開始ボタンを押す。以後，上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に [^{13}N] アンモニアを合成する。合成終了後，[^{13}N]アンモニア溶液は窒素ガス圧により 0.22 μm のメンブレンフィルタを通して，滅菌バイアル中に回収する。

4–7）合成終了後の後処理（連続合成を実施の場合）

繰り返し合成を実施する場合，生理食塩液 20 mL をイオン交換樹脂に通し，注射用水 20 mL で洗浄する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6–1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て一日ごとの使用とし，適切に廃棄する。

6–2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

240 ～ 4 800 MBq（4 ～ 80 MBq/kg 体重）を静脈内に投与し，早期に撮像する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2–1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2–2）取扱いの注意

[^{13}N]アンモニア注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法,

アンモニア合成装置○○○○取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定試験	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
無水エタノールの添加量（ターゲット材料）等の変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10 製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET 薬剤を用いた試験を最低3 ロット連続で実施し，

変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245(2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289(2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料, *RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442(2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版)，平成17年10月，核医学, **42** (2005)
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業　PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005)

(3) 水（^{15}O）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称：水（^{15}O）注射液（$H_2{}^{15}O$ 注射液）

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1回合成（捕集）あたり
主　薬： [^{15}O]水	合成（捕集）終了時： ○○ MBq～○○ GBq	合成（捕集）終了時： ○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	8～12 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○○社製　○○型水注射液合成装置　医療機器承認番号：○○○○○

3. 原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. [^{15}O]酸素ガスの製造に使用する，ターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.25 ～ 0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.25～0.5% 窒素ガス純度:99.75～99.5%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{15}O]酸素ガスの製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：○○○○

b. 製剤に含まれる他の成分

[^{15}O]水注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	受入れ基準*1)
生理食塩液	[^{15}O]水の捕集 [^{15}O]水の注入	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c. [^{15}O]酸素ガス，[^{15}O]水合成に使用する消耗品*1)

名称	型番・サイズ	供給者名*2)	受入れ基準*3)
活性炭		○○○社	分析証明書
ソーダライム	小粒状	○○○社	分析証明書
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.25～0.5%）	10 L	○○○社	分析証明書
純ヘリウム	10 L	○○○社	純度>99.9999% 分析証明書
水素	10 L	○○○社	純度>99.9999% 分析証明書
純窒素	10 L	○○○社	純度> 99.9999% 分析証明書

*1）通常，[^{15}O]酸素ガスの製造は，○○○○○○社製「短寿命 RI 標識化合物自動合成システム（○○○○）」（医療機器承認番号○○○○）のガス状標識化合物自動合成装置を用いる。

*2）消耗品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [^{15}O]水捕集部に使用する消耗品，再利用部品

名称	型番・サイズ	供給者名	受入れ基準*1)
エクステンションチューブ	M1-50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M1-M50	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	TS-TL1K	○○○社	医療機器承認品
フィルタ	Dualex SP	○○○社	医療機器承認品
注射針	18 G×38 mm	○○○社	医療機器承認品
注射針	20 G×70 mm	○○○社	医療機器承認品
バイアル瓶*2) （バブリングバイアル）	20 mL V-20	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶*2) （トラップバイアル）	30 mL V-30	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶 （WASTE バイアル）	50 mL V-50	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
バイアル瓶 （廃液バイアル）	200 mL	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
生理食塩液	500 mL	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*2）バイアル瓶は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e. [^{15}O]水注入部に使用する消耗品

名称	型番・サイズ	供給者名	受入れ基準*1)
エクステンションチューブ	M1-50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M2-50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	M2-M100	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	F2-M100	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	FF2-250	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	X1-50	○○○社	医療機器承認品
エクステンションチューブ	X1-120	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	TS-TL1K	○○○社	医療機器承認品
フィルタ	Vented Millex GS	○○○社	医療機器承認品
注射針	18 G×38 mm	○○○社	医療機器承認品
シリンジ	100 mL	○○○社	医療機器承認品
生理食塩液	500 mL	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

2）製品の規格及び試験方法

2-1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規 格 値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．6分後放射能残存率	11～15%	1回／年以上
2．性状		
2-1．性状	澄明	被検者ごとに1回
2-2．粒子の有無	認めない	被検者ごとに1回
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	被検者ごとに1回
4．無菌試験	菌の発育を認めない	被検者ごとに1回（事後）
5．pH	5.0～7.5	被検者ごとに1回
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1回／年以上
7-2．放射化学的純度	99%以上	各被検者ごとに1回

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合及び使用時の検定で不適合が生じた場合，全項目の検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認する。

・被検者ごとに1回：被検者に対する1回のPET検査では，多くの場合が複数回のカメラ撮影を行うことになる。[^{15}O]水注射液は短時間で放射能が減衰する（半減期は約2分）ため，これら一連のカメラ撮影では，その都度，放射性薬剤［^{15}O]水注射液を被検者に投与しなければならない。しかも，短時間に放射能が減衰するため，本装置で合成された［^{15}O]水注射液は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち，被検者に使用する［^{15}O]水注射液を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能と思われる。

　したがって，頻度の「各被検者ごとに1回」については，現実的方法として，一人の被検者の検査（一連のカメラ撮影）時に実際に被検者に投与される［^{15}O]水注射液を合成する直前に，試験的に［^{15}O]水注射液を1回合成（検定合成）し，これを検定することとする。

・被検者ごとに1回（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合することを確認する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

2‒2）製品の試験方法

項目	試験方法
1.　規格	
1-1.　6分後放射能残存率	薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同一サンプルを同じ測定条件で6分間の時間をおいて2回測定し，両者の比を求めて放射能の残存率を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離50 cmで肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2.　放射化学的純度	ラジオガスクロマトグラフィ測定法による*5)。（ただし，合成原料である[^{15}O]酸素ガスを製造するのに○○○○○○社製「短寿命RI標識化合物自動合成システム（○○○○）」（医療機器承認番号○○○○）のガス状標識化合物自動合成装置による[^{15}O]酸素ガスの計測結果を使用することもできる。

*1）ガンマ線測定法

[^{15}O]水注射液の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式放射能計測器により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。この場合，最低40分の観察を行う。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業の「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入で観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5) 放射化学的純度分析

ガスクロマトグラフィ分析装置（熱伝導度検出器・放射能検出器）を使用し，

カラム	：液相としてPEG 20MあるいはCarbowax 20Mを使用したキャピラリーカラム（0.53 mm×30 m相当）
カラム温度	：40 ℃
注入部温度	：250 ℃
検出部温度	：200 ℃
サンプル注入量	：50 μL

放射能ピークの99%以上が［^{15}O］水によることを確認する。

4. ［^{15}O］水の合成及び回収，注入方法

1）合成及び回収，注入に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　　型式：○○型水注射液合成装置　　医療機器承認番号：○○○

2）合成及び回収，注入方法

2–1）高純度窒素ガスに0.25～0.5%の酸素ガスを添加し，重陽子を照射して，^{14}N(d，n)^{15}Oの核反応により生成した$^{15}O_2$をソーダライム及び活性炭カラムに通して副生成物を除去し，［^{15}O］酸素ガスを製する。

2–2）製造した［^{15}O］酸素ガスと水素を，白金を触媒として反応させ，生成された［^{15}O］水をガラス容器に捕捉し，生理食塩液で回収して注射製剤とする。

2–3）回収した［^{15}O］水を専用コントローラの操作画面より注入作業を行う。

5. ［^{15}O］水注射液合成装置の準備，使用手順（操作手順も含む）

1）準備，使用手順

1–1）ディスポーザブル部品の準備

［^{15}O］水捕集部，［^{15}O］水注入部に使用する消耗品，再利用部品を準備する。

1–2）［^{15}O］水捕集部の準備

［^{15}O］水捕集部の所定の位置にエクステンションチューブ，バイアル瓶，注射針，三方活栓，生理食塩液を取り付ける。

1–3）［^{15}O］水注入部の準備

［^{15}O］水注入部の所定の位置にエクステンションチューブ，三方活栓，フィルタ，注射針，シリンジ，生理食塩液を取り付ける。

1–4）準備運転

専用コントローラより1–2）と1–3）で準備した，シリンジ，配管内の空気の追い出し及びバブリングバイアルへの生理食塩液の導入を行う。準備運転はSTEP 1～4までであり，STEP 1ではシリンジの空気追い出し，STEP 2ではバブリングバイアルに生理食塩液を満たす，STEP 3では捕集部側の生理食塩液ラインの空気を抜く，STEP 4では被検者への注入ラインを満たす操作を行う。各ステップは目視による液漏れ等の確認を行う。

1–5）前合成（コールド確認）

準備終了後，コールド確認を行う。ガス状標識化合物自動合成装置からターゲットガスを流す。パーソナルコンピュータのINJECTION CHECKのSTEPを実行し，バブリングされることを確かめる。

専用コントローラの操作画面の注入モード1～5を実行する。モード1はバブリングを停止し，［^{15}O］水をチューブに引き込む。モード2はチューブに引き込んだ［^{15}O］水をループに引く。モード3は注入を実行する。モード4はシリンジに生理食塩液を引く。モード5はバブリングバイアルに生理食塩液を入れる。注入モードが正常に動作することを確認する。

1-6）検定合成

前合成終了後，検定のための合成を行う。高純度窒素ガスに0.25～0.5%の酸素ガスを添加し，重陽子を照射して，$^{14}N(d,n)^{15}O$の核反応により^{15}Oを製し，ガス状標識化合物自動合成装置にて副生成物を除去し，[^{15}O]酸素ガスを製する。

ガス状標識化合物自動合成装置から[^{15}O]水合成部に[^{15}O]酸素ガスを流し，パーソナルコンピュータから合成開始命令が専用コントローラに入ると[^{15}O]酸素ガスから[^{15}O]水を合成する。[^{15}O]水捕集部で蒸気状態の[^{15}O]水をバブリング補集し，放射能値の上昇を確認し，必要量（400 MBq）の放射能に達したら注入モードを順番に実行する。モード3（静注）にてサンプル瓶に[^{15}O]水を注入し，検定に使用する。静注終了後，速やかにモード4,5を実施する。

2）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6.　臨床手順

検定に適合すれば，注入画面に切り替え臨床に進む。準備担当者と臨床検査担当者が異なる場合には，臨床検査前に装置状態の引き継ぎを行う。

臨床検査担当者は，準備が正常に行われたことと，注入モード3の条件が希望の値であることを確かめて，引き継ぐ。

臨床を実施するには，被検者への注入ラインを確保した後に，下記手順で実施する。

①準備画面で運転（注入）キーを押す。

②注入画面が表示され，RI製造量が増加する（バブリング状態となる）。

③所定の製造量になれば，吸引（開始）キーにて，放射能計測器内のループに[^{15}O]水を導く(注入モード1,2)。

④放射能計測器表示部の放射能量が注入放射能量まで減衰したら，注入（開始）キーを押す。所定の注入速度で被検者に注入される(注入モード3)。

臨床責任者は，注入している間に装置に不具合が起こっていないことを観察し，注入が安全であることを確認する。

注入終了後，自動的にバブリングバイアルに生理食塩液が満たされ，再び，バブリングを開始し，[^{15}O]水が捕集される（注入モード4,5)。

7.　臨床の終了

臨床終了時は，終了キーを押すことで，終了モードに移行する。終了モードは，合成部を窒素パージしながら，クールダウンを行う。

終了モード移行後は，サイクロトロンの照射を停止する。

8.　臨床の中止

臨床責任者は，被検者の状態に変化が見られた場合，また,「6.臨床手順」に示す装置の動作に異常が見られた場合には，直ちに検査を中止する。

非常停止の場合は，非常停止ボタンを押し装置を停止させ，直ちに被検者への注入ラインを外す。

9.　臨床終了後の後処理

1）[^{15}O]水捕集部には，放射能が残留しているので，十分に減衰を待って(30分以上)から，器具の取り外し等を行う。実行前に，安全のために放射線測定装置で残留放射能量を確認する。

2）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は一日ごとの使用とし，適切に廃棄する。ただし，投与ラインは被検者ごとに交換する。

3）合成及び臨床終了後の後処理は取扱説明書に従う。

10．製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

11．用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

＜持続投与法＞

120 ～ 480 MBq/min（2 ～ 8 MBq/kg 体重/min）を持続的に静脈内に投与し，組織での放射能が平衡に達してから撮像する。同時に動脈血中の^{15}O 濃度を測定する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

＜一回投与法＞

480 ～ 4 800 MBq（8 ～ 80 MBq/kg 体重）を 1 回静注し，直後より適当な時間撮像する。この間投与直後より経時的に動脈血中の^{15}O 濃度を測定する。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{15}O]水注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，[^{15}O]水注射液合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

12．定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a．定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回／年またはメーカーの指示による頻度

b．変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a．定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b．変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など)，製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
白金触媒等の交換，変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a．定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b．変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際の PET 薬剤を用いた試験を最低 3 ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c．定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
6 分後放射能残存率	1 回 / 年以上	品質検定記録参照
確認試験	1 回 / 年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1 回 / 年以上	品質検定記録参照

添付書類
1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*，**58**，221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*，**58**，247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*，**58**，291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学，**42**（2005）
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業　PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班，編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(4)　L-メチオニン（^{11}C）注射液

製品標準書

1.　薬剤の名称，成分

1）名称

L-メチオニン（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mLあたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： L-[^{11}C]メチオニン	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	3～5 mL

2.　合成装置

○○○○○○社製　ヨウ化メチル合成装置

○○○○○○社製　[^{11}C]メチオニン合成装置　　医療機器承認番号：○○○○

3.　原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩*1) （C_4H_7NOS・HCl）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準：無色の結晶 融点:185～191℃ 純度:≧99.0%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密なガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：室温デシケータ内。

*1）L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b. [11C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[11C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：○○○○

c. 製剤に含まれる他の成分

L-メチオニン（11C）注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [^{11}C]ヨウ化メチルの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

d–1. 気相法による［^{11}C］ヨウ化メチル合成に使用する試薬*1)，消耗品

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
Shimalite Ni/ Molecular Sieve	[^{11}C]CO_2 の捕集	○○○社	Molecular Sieve 4A
Carbosphere	[^{11}C]メタンの捕集	○○○社	60/80
Iodine	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	−
Porapak N	[^{11}C]ヨウ化メチルの捕集	○○○社	50～80 mesh
Ascarite	[^{11}C]CO_2 の除去	○○○社	20～30 mesh
AgOTf	[^{11}C]メチルトリフレートの合成	○○○社	−
水素ガス	[^{11}C]メタンの合成	○○○社	純度:> 99.9999%
純ヘリウム	試薬･薬剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1) 試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2) 試薬，消耗品は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。使用期間，使用回数に達していない場合でも，試薬，部品の劣化が認められれば交換する。

d–2. 液相法による［^{11}C］ヨウ化メチル合成に使用する試薬*1)，消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*4)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
Ascarite	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	20 ～ 30 mesh
五酸化リン	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級
AgOTf	[^{11}C]メチルトリフレートの合成	○○○社	−
第 1 反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度：> 99.9999%

*1) 試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2) 試薬，消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3) 試薬，消耗品，交換部品は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*4) 1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

e. [^{11}C]メチオニンの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e-1. 試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	QMA カートリッジカラムの調製	○○○社	1 mol/L 容量分析用
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	合成原料の溶解	○○○社	0.1 mol/L 容量分析用
消毒用エタノール	流路の洗浄	○○○社	日本薬局方
注射用水	流路・精製樹脂の洗浄	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方

*1) 試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2) 試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e-2. 消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
C18 カートリッジカラム*3)	原料溶液の充填	○○○社	分析証明書
アクセル QMA ライトカートリッジカラム*4)	反応液の中和	○○○社	分析証明書
アクセルCMカートリッジカラム*5)	反応液の中和	○○○社	分析証明書
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*6)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*7)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
試薬用バイアル	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*8)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純ヘリウム	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1) 消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。
*2) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。
*3) C18 カートリッジカラムは Waters 社（Sep-Pak Plus C18）を用いることができる。
*4) アクセル QMA ライトカートリッジカラム（Sep-Pak Light Accell QMA）は Waters 社の製品である。
*5) アクセル CM カートリッジカラム（Sep-Pak Plus Accell CM）は Waters 社の製品である。
*6) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。
*7) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。
*8) 製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f. 標準物質

以下の化合物をL–[^{11}C]メチオニン注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名称	分析証明書と受入れ基準*1)
L-メチオニン	○○○社	試薬特級
エタノール	○○○社	試薬特級

*1）各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2–1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1. 規格		
1-1. ロットあたりの容量	4 mL±1 mL	毎合成後
1-2. 放射能	―	毎合成後
1-3. 半減期	19～21分	毎合成後
2. 性状		
2-1. 性状	澄明	毎合成後
2-2. 粒子の有無	認めない	毎合成後
3. エンドトキシン試験	150 EU未満	毎合成後
4. 無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5. pH	5.0～7.5	毎合成後
6. 確認試験	511 keVにピークを認める	1回／年以上
7. 純度試験		
7-1. 放射性異核種	511 keV及び1022 keV以外にピークを認めない	1回／年以上
7-2. 放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3. エタノール	2 000 ppm以下	1回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項　目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，L-[^{11}C]メチオニン薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	L-[^{11}C]メチオニン薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　半減期	L-[^{11}C]メチオニン薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ薄層クロマトグラフ法*5)またはラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。

*1）ガンマ線測定法

L-[^{11}C]メチオニン薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定)」のⅢ．一般試験法 11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4) pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5) ラジオ薄層クロマトグラフ法

酢酸エチル：20% 塩化カリウム水溶液（5：95）を展開溶媒としてシリカゲル薄層クロマトグラフ法により行うとき，メチオニンの R_f 値は 0.83 前後である。

*6) ラジオ液体クロマトグラフ法

CAPCELL PAK C18UG120（資生堂　内径 4.6 mm × 長さ 250 mm）のカラムを使用し，10 mmol/L ギ酸アンモニウム水溶液を溶離液として流速 2 mL/min で溶出したとき，L-[^{11}C]メチオニンの保持時間は約 2.8 分である。PARTISIL 10 SCX 4.6 mm × 250 mm（Whatman）のカラムを使用し，50 mmol/L クエン酸/クエン酸ナトリウム（10/1）水溶液を溶離液として流速 2 mL/min で溶出したとき，L-[^{11}C]メチオニンの保持時間は約 3.4 分である。

*7) ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器（FID）を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして TSG-1 15 % SHINCARBON A 60/80　3.2 × 3 100 mm（島津製作所）を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度180 ℃，FID温度180 ℃，キャリア窒素ガス70kPaの条件で測定したときのエタノールの保持時間は4.1 分前後である。

4. [^{11}C]ヨウ化メチルの製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　型式：ヨウ化メチル合成装置

2) 製造方法は次のいずれかによる。

2-1) ヨウ化メチル合成法（気相法）

高純度窒素ガスに陽子を照射して，^{14}N(p, α)^{11}C の核反応で生成した [^{11}C]CO_2 を，Shimalite Ni/Molecular Sieve カラムに捕集し，電気炉で加熱し，水素ガスを流して還元し，[^{11}C]メタンを製造する。[^{11}C]メタンを 70 ～ 90 ℃に加熱したヨウ素カラムと 680 ～ 730 ℃に加熱した反応炉に通し，[^{11}C]ヨウ化メチルとし，[^{11}C]メチオニン合成装置に供給する。または，[^{11}C]ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して [^{11}C]メチルトリフレートとし，[^{11}C]メチオニン合成装置に供給する。

2-2) ヨウ化メチル合成法（液相法）

高純度窒素ガスに陽子を照射して，^{14}N(p, α)^{11}C の核反応で生成した $^{11}CO_2$ を，水素化アルミニウムリチウムで還元して，ヨウ化水素酸と反応させ [^{11}C] ヨウ化メチルとし，[^{11}C]メチオニン合成装置に供給する。または，[^{11}C]ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して [^{11}C]メチルトリフレートとし，[^{11}C]メチオニン合成装置に供給する。

3) 製造手順は次のいずれかによる。

3-1) ヨウ化メチル合成法（気相法）

①カラム類の準備

ヨウ素カラムにヨウ素を充填し，加熱用ヒーターカバーを取り付け，所定の反応炉に設置する。アスカライトカラムにアスカライトを充填し，所定の位置にセットする。トリフレートカラムに AgOTf を充填し，所定の反応炉に設置する。

②合成装置の確認

合成装置のメチルトリフレート供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ライン及びカラム類の確認を行う。

③合成前準備

パーソナルコンピュータの準備開始ボタンを押し，設置したカラムと配管のフロー

テスト，リークテスト，ヒーティングテストを実施する。全てのテストに合格すると準備完了ボタンが点灯し，合成が開始できる状態になる。

④［^{11}C］CO_2 の製造

0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して ^{14}N(p，α)^{11}C の核反応により［^{11}C］CO_2 を製する。

⑤［^{11}C］CO_2 の回収

［^{11}C］CO_2 を含むターゲットガスを回収し，Shimalite Ni/Molecular Sieve のカラムに［^{11}C］CO_2 を捕集する。

⑥合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C］ヨウ化メチルを合成する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

⑦［^{11}C］ヨウ化メチル，［^{11}C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，［^{11}C］メチオニン合成装置に［^{11}C］ヨウ化メチルまたは［^{11}C］メチルトリフレートを供給する。

3-2）ヨウ化メチル合成法（液相法）

①合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインの確認を行う。

③合成前準備

パーソナルコンピュータより第 1 反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

④［^{11}C］CO_2 の製造

0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して ^{14}N(p，α)^{11}C の核反応により［^{11}C］CO_2 を製する。

⑤$LiAlH_4$/THF の注入

照射終了直前に，－20℃ に冷却した第 1 反応器に 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を注入する。

⑥［^{11}C］CO_2 の回収

［^{11}C］CO_2 を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF 溶液中に［^{11}C］CO_2 を捕集する。

⑦合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C］ヨウ化メチルを合成する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更に AgOTf カラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

⑧［^{11}C］ヨウ化メチル，［^{11}C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，［^{11}C］メチオニン合成装置に［^{11}C］ヨウ化メチルまたは［^{11}C］メチルトリフレートを供給する。

4）合成終了後の手順

4-1）合成に使用する試薬，消耗品，交換部品は取扱説明書に従う。ただし，使用期限，使用回数に達していない場合でも部品の劣化が認められる場合は交換する。

4-2）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

4-3）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5. L-［^{11}C］メチオニンの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　型式：［^{11}C］メチオニン合成装置　医療機器承認番号：○○○

2）各ロットに使用する試薬類

L–[^{11}C]メチオニン注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]メチルトリフレート	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩*2)	合成原料	3 mg
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液*2)	合成原料の溶解	0.5 mL
1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	QMA カートリッジカラムの調製	5 mL
消毒用エタノール	流路の洗浄	5 mL
注射用水	流路・精製樹脂の洗浄	25 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	4 mL
C18 カートリッジカラム	原料溶液の充填	1 個
アクセル QMA ライトカートリッジカラム	反応液の中和	1 個
アクセルCMカートリッジカラム	反応液の中和	1 個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]メチルトリフレートの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）L–ホモシステインチオラクトン塩酸塩 3 mg を 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.2 mL 使用する。

3）製造方法

3–1）ヨウ化メチル合成装置より，[^{11}C]メチルトリフレートを移送する。

3–2）L–ホモシステインチオラクトン塩酸塩/0.1 mol/L NaOH 水溶液を加えた Sep-Pak Plus C18 に [^{11}C]メチルトリフレートを回収し，反応させる。

3–3）反応後，生理食塩液で Sep-Pak Plus C18 から反応生成物を洗い流し，QMA カートリッジカラム（陰イオン交換カラム），CM カートリッジカラム（陽イオン交換カラム）で中和し，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4–1）Sep-Pak Plus C18 の準備

消毒用エタノール中に保存していたカラムを取り出し，70 ～ 80 ℃の乾燥機で 8 時間以上乾燥させる。

4–2）合成装置の準備

合成装置のメチルトリフレート供給配管，Waste 配管，使用するボンベの確認を行う。パーソナルコンピュータで準備状況を確認し，「Preparation」画面に移行する。

4–3）合成装置内の流路の洗浄

消毒用エタノールと注射用水で合成装置内の流路を洗浄し，ヘリウムガスでパージを行う。

4–4）合成原料の準備

L–ホモシステインチオラクトン塩酸塩 3 mg に 0.1 mol/L NaOH 水溶液 0.5 mL を加え溶解し，調製した 0.2 mL を Sep-Pak Plus C18 に導入する。

4–5）QMA カートリッジカラムの調製

消毒用エタノールに保存していたカラムを取り出し，1 mol/L NaOH 溶液 5 mL を通し，樹脂のイオン型を OH^- 型とした後，注射用水で洗浄する。

4–6）CM カートリッジカラムの調製

消毒用エタノールに保存していたカラ

ムを取り出し，注射用水で洗浄する。

4–7）Sep-Pak Plus C18の取り付け
Sep-Pak Plus C18を合成装置の所定の位置に取り付ける。

4–8）中和用カラムの取り付け
CMカートリッジカラム，QMAカートリッジカラム，その他の配管を所定の順に取り付け，合成装置にセットする。

4–9）生理食塩液バイアル，製品バイアルの取り付け
生理食塩液4 mLを入れた生理食塩液バイアルと製品バイアルを所定の位置にセットする。

4–10）ヨウ化メチル合成装置の準備
ヨウ化メチル合成装置で［^{11}C］ヨウ化メチルを合成し，［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

4–11）［^{11}C］メチルトリフレートの回収と合成の開始
パーソナルコンピュータの合成開始ボタンを押し，ヨウ化メチル合成装置から［^{11}C］メチルトリフレートを回収し，合成を開始する。以後，上記製造方法の項で記した方法に従って自動的にL–［^{11}C］メチオニンを合成する。

4–12）L–［^{11}C］メチオニンの回収
合成終了後，L–［^{11}C］メチオニン溶液はヘリウムガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6–1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6–2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

7.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

180 ～ 1 800 MBq（3 ～ 30 MBq/kg体重）を静脈内に1回投与し，連続または1回撮像する。投定量的測定を目的とするときは，動脈血中の放射能及び総メチオニン量を測定する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2–1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

L-[^{11}C]メチオニン注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，ヨウ化メチル合成装置取扱説明書，[^{11}C]メチオニン合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回 / 年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等の HEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1 年に 1 回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前 10 製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のあ

る変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回／年以上	品質検定試験参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245 (2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289 (2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442 (2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42** (2005)
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG–PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(5) 酢酸（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1) 名称

酢酸（^{11}C）注射液

2) 成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： [^{11}C]酢酸	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	5～10 mL

2.　合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置

3.　原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a．[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：○○○○

b．製剤に含まれる他の成分

[^{11}C]酢酸注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c．[^{11}C]酢酸の合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

c-1. 試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1 mol/L CH_3MgBr/THF*3)	合成原料	○○○社	分析証明書
THF*3)	CH_3MgBr/THF の希釈	○○○社	分析証明書
1 mol/L 塩酸	加水分解	○○○社	容量分析用
注射用水	反応液の洗浄・移送	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
炭酸水素ナトリウム注射液	製剤の pH 調整	○○○社	日本薬局方

*1）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）1 mol/L CH_3MgBr/THF を THF 溶液にて 0.3 ～ 0.5 mol/L に希釈して使用する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

c-2．消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
固相抽出カラム*5)	反応液の精製	○○○社	分析証明書
酢酸反応器*6)	CH_3MgBr/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
塩酸用注入管*6)	塩酸の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
蒸留水用注入管*6)	注射用水の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*6)	反応液の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬バイアル*6)	生理食塩液の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*6)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5）固相抽出カラムは，ダイオネクス社の OnGuard-Ag，OnGuard-H を用いることができる。

*6）製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

d．標準物質

以下の化合物を［^{11}C］酢酸注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名*1)	仕様と受入れ基準
酢酸	○○○社	精密分析用

*1）標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2–1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	5～10 mL	毎合成後
1-2．放射能	－	毎合成後
1-3．半減期	19～21 分	1 回／年以上
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95％以上	毎合成後

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2) 製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{11}C]酢酸薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{11}C]酢酸薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 半減期	[^{11}C]酢酸薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*2)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*5)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。

*1) ガンマ線測定法

[^{11}C]酢酸薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法 4 ガンマ線測定法に準じる。

*2) エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*3) 血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4) pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5）ラジオ液体クロマトグラフ法

Whatman 社製の Partisil 10 SAX（内径 4.6 mm×長さ 250 mm）を使用し，室温で 10 mmol/L リン酸二水素ナトリウムを移動相とするとき，[^{11}C]酢酸の保持容量は 11.8 mL 前後である。また，カラムとして，Merck 社製リクロソルブ（内径 7.5 mm×長さ 300 mm）を使用し，40 ℃で水を移動相とするとき，[^{11}C]酢酸の保持容量は 9.6 mL 前後である。

4. [^{11}C]酢酸の製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：^{11}C 多目的合成装置

2）各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]酢酸は以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）	[^{11}C]CO_2 の製造	－
[^{11}C]CO_2	合成原料	○～○○ GBq*1)
0.3～0.5 mol/L CH_3MgBr/THF	合成原料	0.4 mL
1 mol/L 塩酸	加水分解	0.5 mL
注射用水	反応液の洗浄・移送	2 mL
生理食塩液	製剤の溶解	5～10 mL
炭酸水素ナトリウム注射液	製剤の pH 調整	0.5 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]CO_2 の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して ^{14}N(p, α)^{11}C の核反応により [^{11}C]CO_2 を製する。

3-2）[^{11}C]CO_2 を含むターゲットガスを液体窒素下のループコイルに回収し，[^{11}C]CO_2 を捕集する。

3-3）濃縮した [^{11}C]CO_2 を 20 mL/min の流速の窒素気流下で，0.3 ～ 0.5 mol / L CH_3MgBr/THF 溶液に反応させる。

3-4）反応液に 1 mol/L 塩酸を加え，加水分解を行い，[^{11}C]酢酸を生成して固相抽出カラムで精製する。

3-5）精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4-1）酢酸トレイの準備

酢酸反応器，塩酸用注入管，蒸留水用注入管を酢酸トレイに取り付ける。

4-2）固相抽出カラムの準備

OnGuard-Ag と OnGuard-H を接続し，注射用水 20 mL で洗浄する。洗浄後，酢酸トレイの所定の位置に取り付ける。

4-3）合成ユニットの確認

酢酸トレイを合成ユニットに取り付け，ターゲット回収ライン，反応液移送ライン，Waste 配管ラインの確認を行う。

4-4）濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコに炭酸水素ナトリウム注射液 0.5 mL を注入し，所定の位置に取り付ける。生理食塩液 5～10 mL を注入したバイアルを取り付ける。

4-5）製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

4-6）合成前準備

パーソナルコンピュータより酢酸反応器のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4-7）試薬の準備

塩酸用注入管に塩酸 0.5 mL，蒸留水用注入管に注射用水 2 mL を注入する。酢酸反応器を冷却しながら，0.3 ～ 0.5 mol/L CH_3MgBr/THF 溶液 0.4 mL を注入する。

4-8）[^{11}C]CO_2 トラップの準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，[^{11}C]CO_2 トラップに用いるループコイルを液体窒素に浸す。

4-9）[^{11}C]CO_2 の製造

0.2 ～ 0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ の核反応により [^{11}C]CO_2 を製する。

4-10）[^{11}C]CO_2 の回収

[^{11}C]CO_2 を含むターゲットガスを液体窒素下のループコイルに回収し，[^{11}C]CO_2 を捕集する。

4-11）合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って [^{11}C]酢酸を合成する。

4-12）[^{11}C]酢酸の回収

合成終了後，[^{11}C]酢酸溶液は窒素ガス圧により 0.22 μm のメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6-1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6-2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

360 ～ 960 MBq（6 ～ 16 MBq/kg 体重）を静脈内になるべくボーラスで投与し，直後より 30 秒 ～ 2 分ごとに 15 ～ 30 分間のダイナミックスキャンを行う。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]酢酸注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C 多目的合成装置酢酸取扱説明書等に則り，取

り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
CH_3MgBr 等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録

を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
半減期	1 回／年以上	品質検定記録参照
確認試験	1 回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1 回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」に関する参考資料, *RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン（第 2 版），平成 17 年 10 月，核医学, **42**（2005）
5. 平成 16 年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET 検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(6) コリン（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

コリン（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： [^{11}C]コリン	合成終了時： ○○○ MBq ～○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液	1 mL	5 ～10 mL

2. 合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット，コリン合成ユニット

3. 原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	2-ジメチルアミノエタノール*1) $(CH_3)_2NCH_2CH_2OH$
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 品位：特級 純度：≧99.0%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密なガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：なるべく涼しい場所で遮光保存。

*1）2−ジメチルアミノエタノールは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2～0.5% 窒素ガス純度: 99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　　型式：〇〇〇〇

c. 製剤に含まれる他の成分

[^{11}C]コリン注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）生理食塩液は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [^{11}C]ヨウ化メチルの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

d–1. 試薬*1)

名称	使用目的	供給者名*2)	仕様と受入れ基準*3)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*4)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF*4)	ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
Ascarite	ヨウ化メチルの精製	○○○社	20～30 mesh
五酸化リン	ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級

*1）試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*2）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*3）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*4）1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

d–2. 消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*1)
第 1 反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
石英ウール	試薬の保持	○○○社	Fine
注入口セプタム	反応器の密閉	○○○社	
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度 :> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e. [^{11}C]コリンの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e–1. 試薬

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
エタノール	合成原料の除去	○○○社	特級試薬
消毒用エタノール	リザーバー・流路の洗浄	○○○社	日本薬局方
注射用水	流路・精製カートリッジの洗浄	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方

*1）試薬は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）試薬は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

e-2. 消耗品，交換部品

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
C18カートリッジカラム*3)	原料溶液の充填	○○○社	分析証明書
アクセルCM カートリッジカラム*4)	反応生成物の保持	○○○社	分析証明書
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針（18 G×38 mm）	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*5)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*6)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
三方活栓	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
薬液リザーバー*7)	試薬の充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
製品バイアル*7)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素	試薬・製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1）消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*3）C18 カートリッジカラムは Waters 社（Sep-Pak Plus C18）を用いることができる。

*4）アクセル CM カートリッジカラム（Sep-Pak Plus Accell CM）は Waters 社の製品である。

*5）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*6）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*7）薬液リザーバー，製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f. 標準物質

以下の化合物を［^{11}C］コリン注射液の品質管理用として用いる。

標準物質		供給者名	仕様と受入れ基準*1)
1	2-ジメチルアミノエタノール	○○○社	特級
2	コリン	○○○社	化学用
3	エタノール	○○○社	試薬特級

*1）各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2−1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度[*1)]
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	5～10 mL	毎合成後
1-2．放射能	−	毎合成後
1-3．比放射能	12 GBq/μmol 以上	1回/年以上
1-4．半減期	19～21分	1回/年以上
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1回/年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1回/年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．ジメチルアミノエタノール	350 nmol/mL 以下	1回/年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{11}C]コリン薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{11}C]コリン薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 比放射能	[^{11}C]コリン薬剤の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したコリンの量から算出する*2)。
1-4. 半減期	[^{11}C]コリン薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50 cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*3)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*5)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. ジメチルアミノエタノール	水素炎イオン化検出器または質量分析計を備えたガスクロマトグラフ法*7)または質量分析計を備えた液体クロマトグラフ法にて行う*8)。

*1）ガンマ線測定法

[^{11}C]コリン薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）比放射能測定法

[^{11}C]コリン薬剤の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1)に従って定量する。質量分析計を用いる液体クロマトグラフ法によりコリン標準液について検量線を作成する。[^{11}C]コリン薬剤の一定量について同様の試験を行い，検量線より [^{11}C]コリン薬剤のコリンの量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとして Spelco 社製の SUPELCOSIL ABZ＋Plus 5 μm（内径 4.6 mm ×長さ 150 mm）を用い，移動相として 0.1% ギ酸と 50% メタノールの混液，室温の条件で測定したときの質量分析計により検出されるコリン（塩酸塩）の保持容量は 1.1 mL，M/Z 値は 104.1（M^+）である。

*3）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK 603」を用いることができる。

*4）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察することにより，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5）pH試験紙

pH試験紙には，Whatman社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6）ラジオ液体クロマトグラフ法

GL Sciences社製のInertsil ODS-2（内径6 mm×長さ250 mm）のカラムを使用し，室温で0.001 mol/L ナフタレン-2-スルホン酸と0.05 mol/L リン酸の混液を移動相とするとき，示差屈折計により検出されるコリンの保持容量は約11.7 mLである。また，カラムとしてWhatman社製のPartisil SCX 10 U（内径4.6 mm×長さ250 mm）を使用し，室温で0.25 mol/L リン酸二水素ナトリウムとアセトニトリルの混液（4：1）を移動相とするとき，示差屈折計により検出されるコリンの保持容量は約9.6 mLである。

*7）ガスクロマトグラフ法

カラムとしてアミン分析用CP-WAXキャピラリーカラム（内径0.32 mm×長さ25 mm）キャリアガスにヘリウム（30 mL/min）を使用し，カラム温度を50 ℃から220 ℃まで10 ℃/minの割合で上昇するとき，水素イオン化検出器または質量分析計を用いて検出されるジメチルアミノエタノールの保存時間は約6.5分である。

*8）液体クロマトグラフ法

カラムとしてSpelco社製のSUPELCOSIL ABZ + Plus 5 μm（内径4.6 mm×長さ150 mm）を用い，移動相として0.1% ギ酸と50% メタノールの混液，室温の条件で測定したときの質量分析計により検出されるジメチルアミノエタノールの保持容量は1.1 mL，M/Z値は90.1（MH^+）である。

4．[^{11}C]ヨウ化メチルの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○株式会社　　型式：^{11}C多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]ヨウ化メチルは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）	[^{11}C]CO_2の製造	―
[^{11}C]CO_2	合成原料	○～○○ GBq*1)
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	0.5 mL
ヨウ化水素酸	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	0.4 mL
Ascarite	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g
五酸化リン	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	約 1 g

*1) ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]CO_2の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3) 製造方法

3–1) 0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して^{14}N(p, α)^{11}C の核反応により［^{11}C]CO_2を製する。

3–2) [^{11}C]CO_2を含むターゲットガスを 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF 溶液中に吹き込み，還元する。

3–3) THF 溶媒を窒素気流下で加熱し，蒸発させて除く。冷却後，ヨウ化水素酸を加え，[^{11}C]メタノールを生成する。

3–4) [^{11}C]メタノールを加熱し，ヨウ化水素酸と反応させて［^{11}C]ヨウ化メチルを生成する。

3–5) 生成した［^{11}C]ヨウ化メチルを［^{11}C]コリン合成ユニットに供給する。

4) 製造手順

4–1) 合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

4–2) 合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインの確認を行う。

4–3) 合成前準備

パーソナルコンピュータより第 1 反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4–4) [^{11}C]CO_2の製造

0.2～0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して^{14}N(p, α)^{11}C の核反応により［^{11}C]CO_2を製する。

4–5) $LiAlH_4$/THF の注入

照射終了直前に，−20℃ に冷却した第 1 反応器に 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を注入する。

4–6) [^{11}C]CO_2の回収

[^{11}C]CO_2を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF 溶液中に［^{11}C]CO_2を捕集する。

4–7) 合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C]ヨウ化メチルを合成する。

4–8) [^{11}C]ヨウ化メチルの供給

合成終了後，[^{11}C]コリン合成ユニットに［^{11}C]ヨウ化メチルを供給する。

5. [^{11}C]コリンの製造方法及び手順

1) 製造に使用する装置

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　型式：^{11}C 多目的合成装置　コリン合成ユニット

2) 各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]コリン注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]ヨウ化メチル	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
ジメチルアミノエタノール	合成原料	100 μL
エタノール	合成原料の除去	10 mL
注射用水	精製カートリッジの洗浄	10 mL
生理食塩液	製剤の溶解	5～10 mL
C18カートリッジカラム	原料溶液の充填	1個
アクセルCMカートリッジカラム	反応生成物の保持	1個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]ヨウ化メチルの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3–1）ヨウ化メチル合成ユニットより[^{11}C]ヨウ化メチルを合成し，[^{11}C]コリン合成ユニットに不活性気流下の[^{11}C]ヨウ化メチルを導入する。

3–2）ジメチルアミノエタノールを注入したSep-Pak Plus C18に不活性気流下で[^{11}C]ヨウ化メチルを通し，反応させる。

3–3）未反応の試薬をエタノール，注射用水で洗浄し，除去する。

3–4）洗浄後，生理食塩液でカートリッジカラムから目的物を溶出し，0.22 μmのメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4–1）[^{11}C]コリン合成ユニットの準備

合成ユニットの流路を消毒用エタノールと注射用水で洗浄する。洗浄後，乾熱滅菌処理をした薬液リザーバー，三方活栓，ヨウ化メチル供給配管を取り付ける。

4–2）合成原料の準備

ジメチルアミノエタノール（100 μL）をSep-Pak Plus C18に注入する。

4–3）Sep-Pak Plus C18，精製カラムの取り付け

Sep-Pak Plus C18，アクセルCMカートリッジカラムの順に接続し，合成ユニットの所定の位置に取り付ける。

4–4）試薬の準備

所定の薬液リザーバーにエタノール（10 mL），注射用水（10 mL），生理食塩液（5～10 mL）を注入する。

4–5）製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置にセットする。

4–6）ヨウ化メチル合成と回収

ヨウ化メチル合成ユニットとコリン合成ユニットの準備ができたら，[^{11}C]ヨウ化メチルの合成を開始し，[^{11}C]コリン合成ユニットに回収する。

4–7）合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って[^{11}C]コリンを合成する。

4–8）[^{11}C]コリンの回収

合成終了後，[^{11}C]コリン溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6–1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6–2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6.　製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

7.　用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

2D収集では240～900MBq(4～15MBq/kg体重)，約5分後より1回撮影するか，または直後より連続撮影する。全身スキャンも有用である。3D収集の場合は適宜投与量を減らす。腹部や骨盤部を撮影するときは，腸管や尿中の放射能を下げるために，空腹時に検査を行うことが望ましい。更に，正常腸管や尿と腫瘍集積との鑑別のために，時間をおいて（たとえば20分後に）再撮影して分布の変化を見る方法や，連続撮影して時間経過を見る方法も有効である。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]コリン注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C多目的合成装置ヨウ化メチル，コリン取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8.　定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a．定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1回／年またはメーカーの指示による頻度

b．変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPA フィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速、差圧などを別途測定

2）製造プロセス

a．定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b．変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
ジメチルアミノエタノール等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a．定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b．変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c．定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
比放射能	1回/年以上	品質検定記録参照
半減期	1回/年以上	品質検定記録参照
確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回/年以上	品質検定記録参照
ジメチルアミノエタノール	1回/年以上	品質検定記録参照

添付書類
1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42**（2005）
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液（[^{18}F]NaF注射液）

2）成分

成　　分	内容量/1 mLあたり	内容量/1回合成あたり
主　薬： [^{18}F]フッ化ナトリウム	合成終了時： ○○MBq～○○GBq	合成終了時： ○○MBq～○○GBq
他の成分等： 生理食塩液 注射用水 7%炭酸水素ナトリウム		6～8 mL

2. 合成装置の医療機器承認番号

○○○○○○社製　フッ化ナトリウム合成装置○○○○

3.　原材料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するターゲット水（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲット水（出発物質）】

1	ターゲット水*1)	$[^{18}O]H_2O$
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 肉眼により異常のないことを確認する。 受入れ基準： 無色澄明の液体 粒子・異物を認めない 純度（$H_2{}^{18}O$>97%） 電気伝導度(<0.3mS/m)
4	製造のために使用するロット検査の規格	供給元の分析証明書または添付書類Ⅲの方法により，上記受入れ基準を満たしていることを確認する。
5	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書のコピーは，添付書類Ⅱに示す。

*1）ターゲット水は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【フッ化物（^{18}F）イオンの製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：○○○○

b. 製剤に含まれる他の成分

[^{18}F]フッ化ナトリウム注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方

*1）原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

c．合成に使用する試薬，カラム，消耗品，交換部品，ガス

名称	使用目的	供給者名	仕様と受入れ基準*1)
消毒用エタノール	イオン交換カートリッジの消毒	○○○社	日本薬局方
注射用水	イオン交換カートリッジの洗浄 不純物の除去	○○○社	日本薬局方
イオン交換カートリッジ*2)	フッ素イオンの吸着 不純物の除去	○○○社	添付書類
7%炭酸水素ナトリウム	イオン交換カートリッジのコンディショニング フッ素イオンの溶出	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	製剤の移送 試薬の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬の移送 製剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
純窒素	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1）原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。

*2）イオン交換樹脂は Waters 社（Sep-Pak Plus Accell Plus QMA）を用いることができる。

*3）滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS Vented）を用いることができる。

*4）製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*5）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2）製品の規格及び試験方法

2-1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規　格　値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	7 mL ± 1 mL	毎合成後
1-2．放射能	－	毎合成後
1-3．半減期	105 ～ 115 分	毎合成後
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0 ～ 9.0	使用日ごとに 1 回
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1 022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．エタノール	2 000 ppm 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合すること。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1.　規格	
1-1.　ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{18}F]NaF 薬剤の液量を，容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
1-2.　放射能	[^{18}F]NaF 薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3.　半減期	[^{18}F]NaF 薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2.　性状	
2-1.　性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
2-2.　粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
3.　エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法*2)を用いて行う。
4.　無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*3)を用いて行う。
5.　pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*4)により測定する。
6.　確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7.　純度試験	
7-1.　放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による。
7-2.　放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*5)にて行う。得られた放射能クロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3.　エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*6)。

*1）ガンマ線測定法

[^{18}F]NaF 薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　4 ガンマ線測定法に準じる。

*2）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダーSK603」を用いることができる。

*3）血液培養システム

血液培養システムによる無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる無菌試験法では，細菌の代謝産物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，培養ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法には，オクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*4）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*5）ラジオ液体クロマトグラフ法

カラムとしてダイオネクス社「IonPak　AS14　4×250 mm」及び「IonPak　AG14　4×50 mm」を用い，移動相として 3.5 mmol/L　Na_2CO_3，1.0 mmol/L　$NaHCO_3$，流量 1.2 mL/分の条件で測定したとき，^{18}F−フッ化物イオンの保持時間は 3.0 分前後である。

*6）ガスクロマトグラフ法

水素イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして島津製作所「TSG-1 15% SHINCARBON　A60/80　3.2×3 100 mm」を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度 180 ℃，FID 温度 180 ℃，キャリアガス N_2 70 kPa の条件で測定したときエタノールの保持時間は 4.1 分前後である。

4.　[^{18}F]フッ化ナトリウムの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○○○株式会社　　　型式：フッ化ナトリウム合成装置○○○○

2）各ロットに使用する試薬類

[^{18}F]フッ化ナトリウムは以下の試薬類を用いて製造される。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{18}O]水（[^{18}O]H_2O）	フッ化物イオン(^{18}F)の製造	2.5 mL
[^{18}F]フッ化ナトリウム	製造物質	○○ GBq*1)
消毒用エタノール	イオン交換カートリッジの消毒	10 mL
7%炭酸水素ナトリウム	イオン交換カートリッジのコンディショニング	5 mL
0.35%炭酸水素ナトリウム	フッ素イオンの溶出	2 mL
注射用水	イオン交換カートリッジの洗浄 不純物の除去	30 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	5 mL
イオン交換カートリッジ	フッ化物イオンの吸着 製剤の精製 （不純物の除去）	1 個

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{18}F]フッ化ナトリウムの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3−1）[^{18}O]H_2Oを含むターゲット水に陽子を照射して$^{18}O(p,n)^{18}F$の核反応により[^{18}F]フッ素イオンを製する。

3−2）回収液をイオン交換樹脂に通して[^{18}F]フッ素イオンを保持させ，不純成分を通過させる。

3−3）イオン交換樹脂を注射用水で洗浄し，残留する不純成分を洗い流す。

3−4）洗浄後，0.35％炭酸水素ナトリウムによりイオン交換カートリッジに保持された[^{18}F]フッ素イオンを溶出し，0.22 μmのメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順

4−1）ディスポーザブル部品の準備

合成に使用する一日ごとの合成ユニット，試薬，カラム，消耗品，再利用部品を準備する。

イオン交換カートリッジは消毒用エタノール，注射用水，7％炭酸水素ナトリウム水溶液，注射用水の順に洗浄する。

4−2）合成装置の準備

合成装置の所定の位置に合成ユニット，試薬，カラム，消耗品，廃液バイアル，製品バイアル，ターゲット回収ラインを取り付ける。

4−3）ターゲット水の準備

[^{18}O]H_2Oをターゲットボックスへ充填する。

4−4）[^{18}F]フッ素イオンの製造

[^{18}O]H_2Oに陽子を照射して，$^{18}O(p,n)^{18}F$の核反応により，[^{18}F]フッ素イオンを製する。

4−5）[^{18}F]フッ化物イオン回収と合成

コンピュータの回収開始ボタンを押し，[^{18}F]フッ素イオンを含むターゲット水を回収する。回収終了後，合成開始ボタンを押す。以後，上記製造方法の項に記した方法に従って自動的に[^{18}F]フッ化ナトリウムを合成する。合成終了後，[^{18}F]フッ化ナトリウム溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，滅菌バイアル中に回収する。

5）品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6）合成終了後の手順

6−1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回の使用とし，適切に廃棄する。

6−2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

5．製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

6．用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

150～300 MBq（2.5～5 MBq/kg体重）を経静脈投与する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2−1）使用上の注意

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましいが，診断上の有益性が被ば

くによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない)。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2) 取扱いの注意

[^{18}F]フッ化ナトリウム注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，フッ化ナトリウム合成装置○○○○取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

7. 定期的/変更時の再バリデーション

1) 製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回/年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3 ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など)，製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
無水エタノールの添加量（ターゲット材料）等の変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3）品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回／年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回／年以上	品質検定記録参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289（2009）
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442（2009）
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版），平成17年10月，核医学, **42**（2005）
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）

(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液

製品標準書

1. 薬剤の名称，成分

1）名称

フルマゼニル（^{11}C）注射液

2）成分

成　　分	内容量/1 mL あたり	内容量/1 回合成あたり
主　薬： [^{11}C]フルマゼニル	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq	合成終了時： ○○○ MBq ～ ○○ GBq
他の成分等： 生理食塩液 アスコルビン酸注射液	 1 mL 0.01 mL	 8 ～ 10 mL 0.1 mL

2.　合成装置

○○○○○○社製　^{11}C 多目的合成装置

3.　原料及び製品の規格及び試験方法

1）原材料の規格及び試験方法

a. 有機化合物（主な原料）

1	成分名	Desmethyl flumazenil*1) ($C_{14}H_{12}FN_3O_3$)
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○　（外国の場合は国名も記載）
3	検査と受入れ基準：	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 無色の結晶 融点:286 ～ 289 ℃ 純度:≧99.0%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前のロット検査の規格	肉眼により異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。
6	保管方法	1. 保管容器：気密な遮光ガラスバイアル内に保管する。 2. 保管条件：室温デシケータ内。

*1）Desmethyl flumazenil は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

b. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するターゲットガス（出発物質）並びにサイクロトロン

【ターゲットガス（出発物質）】

1	ターゲットガス*1)	高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2 ～ 0.5%）
2	供給元の名称と所在地	○○○社 ○○○市○○○
3	検査と受入れ基準	検査： 供給元の分析証明書により，下記受入れ基準を満たしていることを確認する。 受入れ基準： 酸素添加量：0.2 ～ 0.5% 窒素ガス純度：99.9999%
4	供給元の分析証明書	供給元の典型的分析証明書の保管。
5	合成使用前の検査	リークの有無，異常のないことを確認する。 有効期間内であることを確認する。

*1）ターゲットガスは受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

【[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造に使用するサイクロトロン】

製造者名：〇〇〇〇〇〇株式会社　　　型式：〇〇〇〇

c. 製剤に含まれる他の成分

[^{11}C]フルマゼニル注射液の調製に以下の薬品を添加する。

成分	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方

*1) 試薬は受け入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 原材料は，肉眼により異常のないことを確認する。

d. [^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートの合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

[^{11}C]ヨウ化メチル，[^{11}C]メチルトリフレートの合成（液相法）

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF*3)	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
THF*3)	1.0 mol/L $LiAlH_4$/THF の希釈	○○○社	分析証明書
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	分析証明書
ヨウ化水素酸	[^{11}C]ヨウ化メチルの合成	○○○社	試薬特級
アスカライト	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	20～30 mesh
五酸化リン	[^{11}C]ヨウ化メチルの精製	○○○社	試薬特級
AgOTf	[^{11}C]メチルトリフレートの合成	○○○社	－
第1反応器	$LiAlH_4$/THF の注入	○○○社	耐熱硬質ガラス
アスカライト管	アスカライト・五酸化リンの充填	○○○社	耐熱硬質ガラス
V バイアル	ヨウ化水素酸の注入	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
純窒素ガス	試薬・製剤の移送	○○○社	純度：> 99.9999%

*1) 試薬，消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 試薬，消耗品，交換部品は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*3) 1.0 mol/L　$LiAlH_4$/THF を THF 溶液にて 0.1 mol/L に希釈して使用する。0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THF は ABX 社を用いることもできる。

e. [^{11}C]フルマゼニル合成に使用する試薬，消耗品，交換部品

e–1. [^{11}C]ヨウ化メチル法による [^{11}C]フルマゼニル合成

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
N,N-ジメチルホルムアミド	合成原料の溶解	○○○社	試薬特級
水素化ナトリウム，油性	脱プロトン剤	○○○社	化学用
ヘキサン	水素化ナトリウムの調整	○○○社	試薬特級
アセトニトリル	分取溶媒	○○○社	HPLC 用
リン酸	分取溶媒	○○○社	試薬特級
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	○○○社	―
界面活性剤	製剤の溶解剤	○○○社	試薬特級
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶媒	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
第 2 反応器	[^{11}C]ヨウ化メチルの捕集・合成	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*5)	分取溶媒の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬用バイアル*5)	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射剤用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適剤合品
純窒素ガス	試薬･製剤の移送	○○○社	純度：＞99.9999%

*1) 消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*3) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5) 製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

e-2. [^{11}C]メチルトリフレート法による [^{11}C]フルマゼニル合成

名称	使用目的	供給者名*1)	仕様と受入れ基準*2)
0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	脱プロトン剤	○○○社	容量分析用
アセトン	合成原料の溶解	○○○社	試薬特級
アセトニトリル	分取溶媒	○○○社	HPLC 用
リン酸	分取溶媒	○○○社	試薬特級
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	○○○社	―
界面活性剤	製剤の溶解剤	○○○社	試薬特級
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	○○○社	日本薬局方
生理食塩液	製剤の溶解	○○○社	日本薬局方
エクステンションチューブ	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
注射針	試薬・薬剤の移送	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*3)	製剤の滅菌	○○○社	医療機器承認品
フィルタ*4)	製品バイアルの排気	○○○社	医療機器承認品
第 2 反応器	[^{11}C]ヨウ化メチルの捕集・合成	○○○社	耐熱硬質ガラス
濃縮フラスコ*5)	分取溶媒の濃縮乾固	○○○社	耐熱硬質ガラス
試薬用バイアル*5)	試薬の充填	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適合品
製品バイアル*5)	製剤の保存	○○○社	日本薬局方注射用ガラス容器試験法適合品
純窒素ガス	試薬･製剤の移送	○○○社	純度:> 99.9999%

*1) 消耗品，交換部品は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

*2) 原材料は全て，肉眼により異常のないことを確認する。試薬の取り扱いは排気装置を備えたドラフト内で行い，試薬の飛散，吸引等に注意して作業すること。使用する器具及びガラス管は十分に乾燥したものを使用する。

*3) 滅菌用フィルタは MILLIPORE 社（Millex-GS）を用いることができる。

*4) 製品バイアルの排気用フィルタは MILLIPORE 社（Dualex）を用いることができる。

*5) 製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

f. 標準物質

以下の化合物を [^{11}C]フルマゼニル注射液の品質管理用として用いる。

標準物質	供給者名称	分析証明書と受入れ基準*1)
フルマゼニル	○○○社	分析証明書
アセトニトリル	○○○社	試薬特級
エタノール	○○○社	試薬特級

*1) 各標準物質は受入れ基準を満たした相当品を用いることができる。

2）製品の規格及び試験方法

2-1）製品の規格及び試験頻度

項　目	規 格 値	頻　度*1)
1．規格		
1-1．ロットあたりの容量	9 mL ± 1 mL	毎合成後
1-2．放射能	－	毎合成後
1-3．比放射能	12 GBq/μmol 以上	毎合成後
1-4．半減期	19～21 分	毎合成後
2．性状		
2-1．性状	澄明	毎合成後
2-2．粒子の有無	認めない	毎合成後
3．エンドトキシン試験	150 EU 未満	毎合成後
4．無菌試験	菌の発育を認めない	毎合成後（事後）
5．pH	5.0～8.0	毎合成後
6．確認試験	511 keV にピークを認める	1 回／年以上
7．純度試験		
7-1．放射性異核種	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	1 回／年以上
7-2．放射化学的純度	95%以上	毎合成後
7-3．デスメチル体	10 μg/370 MBq 以下	毎合成後
7-4．アセトニトリル	164 ppm 以下	1 回／年以上
7-5．エタノール	2000 ppm 以下	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行うとき，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（たとえば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認する。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

2-2）製品の試験方法

項目	試験方法
1. 規格	
1-1. ロットあたりの容量	無色のガラス容器の外部を清浄にし，[^{11}C]フルマゼニル薬剤の液量を容器に付された目盛りにて鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
1-2. 放射能	[^{11}C]フルマゼニル薬剤の全部または一部の放射能をガンマ線測定法*1)により測定する。
1-3. 比放射能	[^{11}C]フルマゼニル薬剤の放射能及び液体クロマトグラフ法を用いて測定したフルマゼニルの量から算出する*2)
1-4. 半減期	[^{11}C]フルマゼニル薬剤の放射能の減衰を，ガンマ線測定法*1)に従って同じ測定条件で測定し，放射能の半減期を算出する。
2. 性状	
2-1. 性状	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
2-2. 粒子の有無	無色のガラス容器の外部を清浄にし，鉛ガラス越し距離 50cm で肉眼にて観察する。
3. エンドトキシン試験	日本薬局方に定めるエンドトキシン試験法を用いて行う*3)。
4. 無菌試験	日本薬局方に定める無菌試験法または血液培養システム*4)を用いて行う。
5. pH	日本薬局方に定める pH 測定法または pH 試験紙*5)を用いて行う。
6. 確認試験	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7. 純度試験	
7-1. 放射性異核種	ガンマ線スペクトロメータによるスペクトルの測定法による*1)。
7-2. 放射化学的純度	ラジオ液体クロマトグラフ法*6)にて行う。得られたラジオクロマトグラムの面積比から純度を求める。
7-3. アセトニトリル	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。
7-4. エタノール	水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフ法にて行う*7)。

*1）ガンマ線測定法

[^{11}C]フルマゼニル薬剤の放射能あるいはガンマ線スペクトルの測定は，あらかじめ標準線源によって校正されたガンマ線スペクトロメータ，井戸型シンチレーション計数装置または井戸型電離箱式キャリブレータ（またはキュリーメータ）により行うものとし，その方法は「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」のⅢ．一般試験法　4　ガンマ線測定法に準じる。

*2）比放射能測定法

[^{11}C]フルマゼニル薬剤の一定量を精密に量り，放射能をガンマ線測定法*1)に従って定量する。紫外吸光度検出器を用いる液体クロマトグラフ法によりフルマゼニル標準液について検量線を作成する。[^{11}C]フルマゼニル薬剤の一定量について同様な試験を行い，検量線より [^{11}C]フルマゼニル薬剤のフルマゼニルの量を求め，比放射能を算出する。液体クロマトグラフ法において，カラムとして日本分光製の Finepak SIL　C-18S（内径 4.6 mm×長さ 150 mm）を用い，移動相としてアセトニトリル/0.1 mol/L 酢酸アンモニウム/酢酸混液（250：250：1）を用い，流量 2 mL/min，UV 波長 254 nm の条件で測定したときの原料（Desmethyl flumazenil）の保持時間は 1.2 分，[^{11}C]フルマゼニルの保持時間は 1.5 分前後である。

*3）エンドトキシン試験法

比濁法によるエンドトキシン測定装置として，和光純薬工業「トキシノメーター」を用いることができる。また比色法によるエンドトキシン測定装置として，生化学工業「ウェルリーダー SK603」を用いることができる。

*4）血液培養システム

血液培養法による無菌試験法は，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」のⅢ．一般試験法　11 無菌試験法に準じて行う。

血液培養システムによる試験法では，細菌の代謝物であるガス状化合物によって生じる培養ボトルの内圧上昇を，溶液ボトルと細い針で接続されたグロスシグナルへの培養液の流入を観察し，試料中の細菌の有無を判定する。

本法にはオクソイド社血液培養システム「シグナル」を用いることができる。

*5）pH 試験紙

pH 試験紙には，Whatman 社「Type CF」及び相当品を用いることができる。

*6）ラジオ液体クロマトグラフ法

Finepak　SIL　C-18S（日本分光　内径 4.6 mm×長さ 150 mm）のカラムを使用し，アセトニトリル/0.1 mol/L 酢酸アンモニウム/酢酸混液（250：250：1）を溶離液として流量 2 mL/min で溶出したとき，$[^{11}C]$フルマゼニルの保持時間は 1.5 分前後である。

*7）ガスクロマトグラフ法

水素炎イオン化検出器（FID）を備えたガスクロマトグラフ法にて測定する。カラムとして TSG-1 15% SHINCARBON A60/80 3.2×3 100 mm（島津製作所）を用い，カラム温度 90 ℃，インジェクタ温度 180 ℃，FID 温度 180 ℃，キャリア窒素ガス 70 kPa の条件で測定したときのエタノール，アセトニトリルの保持時間はそれぞれ 4.1 分，6.7 分前後である。

4．$[^{11}C]$ヨウ化メチル，$[^{11}C]$メチルトリフレートの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社　　　型式：^{11}C 多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

$[^{11}C]$ヨウ化メチル，$[^{11}C]$メチルトリフレートは以下の試薬類を用いて製造する。

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
高純度窒素ガス（酸素添加量 0.2～0.5%）	$[^{11}C]CO_2$の製造	－
$[^{11}C]CO_2$	合成原料	○～○○ GBq*1)
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	$[^{11}C]$ヨウ化メチルの合成	0.5 mL
ヨウ化水素酸	$[^{11}C]$ヨウ化メチルの合成	0.4 mL
アスカライト	$[^{11}C]$ヨウ化メチルの精製	約 1 g
五酸化リン	$[^{11}C]$ヨウ化メチルの精製	約 1 g
AgOTf	$[^{11}C]$メチルトリフレートの合成	約 0.3 g

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，$[^{11}C]CO_2$ の放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

3）製造方法

3-1）0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して$^{14}N(p,\alpha)^{11}C$の核反応により［^{11}C］CO_2を製する。

3-2）［^{11}C］CO_2を含むターゲットガスを0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THF溶液中に吹き込み，還元する。

3-3）THF溶媒を窒素気流下で加熱し，蒸発させて除く。冷却後，ヨウ化水素酸を加え，［^{11}C］メタノールを生成する。

3-4）［^{11}C］メタノールを加熱し，ヨウ化水素酸と反応させて［^{11}C］ヨウ化メチルを生成する。

3-5）生成した［^{11}C］ヨウ化メチルはDesmethyl flumazenilを溶解した*N*,*N*-ジメチルホルムアミド（DMF）溶液に供給する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートとし，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に供給する。

4）製造手順

4-1）合成ユニットの準備

アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。Vバイアルにヨウ化水素酸を注入する。合成ユニットの所定の位置に第1反応器，第2反応器，アスカライト管，Vバイアルを取り付ける。

4-2）合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管またはメチルトリフレート供給配管，ターゲットガス回収ライン，Wasteラインの確認を行う。

4-3）合成前準備

パーソナルコンピュータより第1反応器，第2反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4-4）［^{11}C］CO_2の製造

0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して$^{14}N(p,\alpha)^{11}C$の核反応により［^{11}C］CO_2を製する。

4-5）$LiAlH_4$/THFの注入

照射終了直前に，－20℃に冷却した第1反応器に0.1 mol/L　$LiAlH_4$/THFを注入する。

4-6）［^{11}C］CO_2の回収

［^{11}C］CO_2を含むターゲットガスを回収し，0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF溶液中に［^{11}C］CO_2を捕集する。

4-7）合成の開始

回収終了後，合成プログラムをスタートさせ，上記製造方法の項に記した方法に従って［^{11}C］ヨウ化メチルを合成する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートに変換する。

4-8）［^{11}C］ヨウ化メチル，［^{11}C］メチルトリフレートの供給

合成終了後，合成ユニット内のDesmethyl flumazenilを溶解したDMF溶液に供給する。または，［^{11}C］ヨウ化メチルを更にAgOTfカラムに通して［^{11}C］メチルトリフレートとし，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に供給する。

5.［^{11}C］フルマゼニルの製造方法及び手順

1）製造に使用する装置

製造者名：○○○○株式会社

型式：^{11}C多目的合成装置　ヨウ化メチル合成ユニット，濃縮ユニット

2）各ロットに使用する試薬類

[^{11}C]フルマゼニル注射液の各ロットは以下の試薬類を用いて製造する。

2–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]ヨウ化メチル	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
Desmethyl flumazenil/DMF（1 mg/mL）	合成原料	0.4 mL*2)
NaH/DMF（0.2 g/ mL）	脱プロトン剤	0.5 μL
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	0.5 mL
界面活性剤	製剤の溶解剤	5 μL
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	0.1 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	10 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]ヨウ化メチルの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）Desmethyl flumazenil（1 mg）を DMF 溶液 1 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.4 mL 使用する。

2–2）[^{11}C]メチルトリフレート法

試薬の名称	試薬の使用目的	使用量
[^{11}C]メチルトリフレート	合成原料（出発物質）	○○GBq*1)
Desmethyl flumazenil/アセトン (0.5 mg/ mL)	合成原料	0.25 mL*2)
0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液	脱プロトン剤	5 μL
HPLC 分取溶媒	反応液の希釈・移送	0.5 mL
界面活性剤	製剤の溶解剤	5 μL
アスコルビン酸注射液	製剤の分解防止	0.1 mL
生理食塩液	製剤の溶媒	10 mL

*1）ここに示す放射能量より高い放射能量を用いて合成を行う場合には，[^{11}C]メチルトリフレートの放射能量のみを変更し，他のものに関しては，変更しないこと。

*2）Desmethyl flumazenil（0.5 mg）を 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 5 μL を含む DMF 溶液 1 mL に溶解して調製する。1 回の合成で 0.25 mL 使用する。

3）製造方法は次のいずれかによる。

3–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

Desmethyl flumazenil/DMF 溶液に NaH の DMF 溶液を加えた反応器に窒素気流下の［^{11}C]ヨウ化メチルを通し，反応させる。反応後，反応液を HPLC に導入し，分離精製する。分離精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

3–2）[^{11}C]メチルトリフレート法

Desmethyl flumazenil/アセトン溶液に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えた反応器に窒素気流下の［^{11}C]メチルトリフレートを通し，反応させる。反応後，反応液を HPLC に導入し，分離精製する。分離精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，0.22 μm のメンブレンフィルタを通して注射用製剤とする。

4）製造手順は次のいずれかによる。

4–1）[^{11}C]ヨウ化メチル法

①合成ユニットの準備

第2反応器，Vバイアルを所定の位置に取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのヨウ化メチル供給配管，反応液移送ライン，Wasteラインの確認を行う。

③濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコにアスコルビン酸注射液0.1 mLを注入し，所定の位置に取り付ける。界面活性剤5 μLを含む生理食塩液10 mLを注入したバイアルを取り付ける。

④HPLCの準備

分取条件の設定，分取溶媒の確認，分取カラムのコンディショニングを行う。

⑤液体窒素の準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，真空トラップを液体窒素に浸す。

⑥製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

⑦合成原料

Desmethyl flumazenilのDMF溶液0.4 mLにNaHのDMF溶液0.5 μLを加え，−20℃に冷却された反応容器に導入する。

⑧［^{11}C］ヨウ化メチルの合成と回収

［^{11}C］ヨウ化メチルを合成し，Desmethyl flumazenilを溶解したDMF溶液に捕集する。

⑨合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って［^{11}C］フルマゼニルを合成する。

⑩［^{11}C］フルマゼニルの回収

合成終了後，［^{11}C］フルマゼニル溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

4-2)［^{11}C］メチルトリフレート法

①合成ユニットの準備

第2反応器，Vバイアルを所定の位置に取り付ける。

②合成ユニットの確認

合成ユニットのメチルトリフレート供給配管，反応液移送ライン，Wasteラインの確認を行う。

③濃縮ユニットの準備

濃縮フラスコにアスコルビン酸注射液0.1 mLを注入し，所定の位置に取り付ける。界面活性剤5 μLを含む生理食塩液10 mLを注入したバイアルを取り付ける。

④HPLCの準備

分取条件の設定，分取溶媒の確認，分取カラムのコンディショニングを行う。

⑤液体窒素の準備

デュワー瓶に液体窒素を注入し，真空トラップを液体窒素に浸す。

⑥製品バイアルの取り付け

製品バイアルを所定の位置に取り付ける。

⑦合成原料

Desmethyl flumazenilのアセトン溶液0.25 mLに，0.2 mol/L水酸化ナトリウム溶液5 μLを加え，反応容器に導入する。

⑧［^{11}C］メチルトリフレートの合成と回収

［^{11}C］メチルトリフレートを合成し，Desmethyl flumazenilを溶解したアセトン溶液に捕集する。

⑨合成の開始

回収終了後，上記製造方法の項で記した方法に従って［^{11}C］フルマゼニルを合成する。

⑩［^{11}C］フルマゼニルの回収

合成終了後，［^{11}C］フルマゼニル溶液は窒素ガス圧により0.22 μmのメンブレンフィルタを通して，製品バイアル中に回収する。

5) 品質検査

上記製品の規格及び試験方法の項に記した方法に従って品質検査を行う。

6) 合成終了後の手順

6-1）合成装置の再利用部品以外の消耗品と原材料は全て単回使用とし，適切に廃棄する。

6-2）合成終了後の後処理は取扱説明書に従う。

6. 製品の保管条件，有効期間

用時調製し，保存は行わない。

7. 用法・用量並びに使用上の注意または取扱いの注意

1）用法・用量

360 ～ 1 080 MBq（6 ～ 18 MBq/kg 体重）薬物量として，1.5 nmol/kg 以下を投与し，撮像する。測定原理等の詳細は臨床編を参照すること。

2）使用上の注意または取扱いの注意

2-1）使用上の注意

・禁忌

フルマゼニルに対する過敏症の患者，ベンゾジアゼピン系薬剤過敏症既往歴患者には禁忌である。

・慎重

ベンゾジアゼピン系薬剤の長期間高用量投与患者，肝障害のある患者，ベンゾジアゼピン系薬剤投与の重症頭部外傷または頭蓋内圧が不安定の患者には慎重に投与すること。

・一般的注意

診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし，投与量は最小限度にとどめること。

・高齢者への投与

一般に高齢者では生理的機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

・妊婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には，原則として投与しないことが望ましい。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

・小児への投与

小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ，十分な臨床成績が得られていない）。診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ慎重に投与すること。

2-2）取扱いの注意

[^{11}C]フルマゼニル注射液による被ばくの防止・軽減のため，放射線障害防止法，医療法，^{11}C 多目的合成装置取扱説明書等に則り，取り扱うこと。

8. 定期的/変更時の再バリデーション

1）製造設備

a. 定期的な再バリデーション

製造管理，品質管理に用いる機器のうち，校正を必要とする機器について，定期的に校正を実施し，異常や経時変動がないこと，基準内であることを確認する。

対象機器	校正内容	校正頻度
放射能量測定装置	標準線源を用いた校正	1 回 / 年またはメーカーの指示による頻度

b. 変更時の再バリデーション

製造・品質試験設備の更新，補修，改造などを実施し，対象設備が PET 薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低 3 ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
自動合成装置の更新	検定全試験項目	別途定める。	3ロットについて実施する。
クリーンベンチ等のHEPAフィルタ交換	製造衛生管理の測定項目	別途定める。	風速，差圧などを別途測定

2) 製造プロセス

a. 定期的な再バリデーション（日常的なバリデーション）

製造作業に用いる製造記録などにおいて，定められた手順，基準に従って製造工程管理を実施する。基準に従った結果を与えたロットのみを臨床に供する。

b. 変更時の再バリデーション

製造工程において，そのパラメータ（設定温度・時間など），製造に用いる原材料の規格，メーカー，製造工程そのものの変更などがあり，その変更がPET薬剤の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある場合は，影響する可能性のある品質因子について最低3ロット連続で試験を実施し，適正であることを確認した後，臨床に再使用することとする。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

試験項目	試験実施項目	規格	備考
Desmethyl flumazenil等の購入元変更	検定全試験項目	別途定める。	合成に使用する薬剤の規格・基準に合致することが前提

3) 品質

a. 定期的再バリデーション

定期的に実施日を設定して（1年に1回以上）回顧的バリデーションを行う。実施法は，回顧的バリデーション実施時の直前10製造分について品質試験（検定）項目の平均，分散を求め，過去の蓄積データとの比較により，分散が大きくなっていないか，平均値に傾向的な変動がないかを確認し，変動が認められた場合は調査対応する。

b. 変更時の再バリデーション

品質試験法（検定法）そのものや，試験に用いる機器，試薬の規格，メーカーなど品質試験の結果に重大な影響を及ぼす可能性のある変更を実施した場合は，実際のPET薬剤を用いた試験を最低3ロット連続で実施し，変更前と同等の結果を得られることを確認した後変更すること。また，変更に関わる記録を「製品標準書」にファイリングすること。

c. 定期的な品質試験の実施

一部の品質試験項目については，その品質因子が比較的変動しにくいのに対して，試験自体の困難さや，試験実施による試験者（検定者）の被ばくによる不利益を考慮して，定期的な実施としている。これら試験項目については以下の表に基づいて，定期的な試験を実施し，基準内であることを確認する。あわせて過去の試験結果と照らし合わせて，変動傾向がないことを確認する。

試験項目	試験実施頻度	規格
確認試験	1回/年以上	品質検定記録参照
放射性異核種	1回/年以上	品質検定記録参照
残留溶媒試験	1回/年以上	品質検定試験参照

添付書類

1. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会，ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定），*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245 (2009)
2. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する解説，*RADIOISOTOPES*, **58**, 247-289 (2009)
3. 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会核薬学ワーキンググループ，「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」に関する参考資料，*RADIOISOTOPES*, **58**, 291-442 (2009)
4. 日本核医学会，院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン（第2版)，平成17年10月，核医学，**42** (2005)
5. 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業 PET検査施設における放射線安全の確保に関する研究班編，FDG-PET検査における安全確保に関するガイドライン（2005）
6. 医薬品の残留溶媒のガイドライン（医薬審第307号，平成10年3月30日）
7. PET用放射性薬剤の製造及び品質管理 第3版（平成19年改定版 PET化学ワークショップ）

資料 3. 製造管理基準書（例）

PET薬剤製造施設　製造管理基準書

○○年○○月○○日

○○病院○○科

1. 一般事項

1-1　目的

本基準書は，日本アイソトープ協会「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定)」(*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245 (2009))，日本核医学会「院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン第2版」(平成17年10月，核医学，**42**, (2005))（協会及び核医学会の両方のガイドラインを合わせて，以下PETガイドラインと略す）に基づき，○○病院PET診療施設（以下，本施設と略す）におけるPET薬剤の製造管理を適切に実施するため，原料，資材及びPET薬剤等の保管管理，製造工程の管理等について定める。

1-2　適用の範囲

本基準書の適用の範囲は，本施設においてPETガイドラインに基づいて管理されるものを対象とする。すなわち本基準書ではPET薬剤製造における，原料，資材，及びPET薬剤を対象とした保管管理，製造工程管理，作業管理，並びに無菌製造管理について定める。

1-3　記録の保管

本施設でのPET薬剤の製造に関する記録の保管期間は製造後5年間とする。

2. 原料及び資材の保管管理

2-1　受入れ照合と外観検査

原料及び資材の入荷時に，外装に塵埃などの付着がある場合は，適切な方法で除去する。また，現品と伝票を照合し，品名，荷姿，数量，メーカーロット番号を確認する。更に外観検査を行い，目視確認で異常を認めた場合は，製造管理責任者に報告し，その処置につき指示を受ける。

2-2　原料及び資材の保管

品質管理基準書及び製品標準書に記載された手順に沿って，原料及び資材が規格に適合したことを，品質管理責任者による合否判定の後，それぞれについて定められた保管場所

に移動し適切な表示を行う。

2-3　区分管理と先入れ先出し

保管場所において，それぞれの原料及び資材は混同がないよう，明確に区分した保管及び表示を行う。また，各保管区分を更に 2 分割し，前段に旧入荷分（現在使用分），後段に新規入荷分を保管し，更に適切な表示を行うことにより，先入れ先出しを行う。

2-4　出納管理

原料及び資材の入庫時，並びに出庫時には，2-3 に従って先入れ先出しの管理を行うとともに所定の出納簿に必要事項を記入し，出納に関わる記録として保管する。

3.　PET 薬剤の保管管理

3-1　品質試験

製造管理責任者は，製造終了後に品質試験（検定）を目的とした検体採取を受けた後，合否の判定がでるまで，品名，製造番号などの表示を明確にしたうえで，原則として，○○（一時保管場所）に保管する。一時保管場所が設定できない場合は，薬剤保管場所にて，品質試験が完了していない旨を明確に表示し保管する。なお，一時保管場所では PET 薬剤からの漏洩線量による無用な被ばくを避けるため，適切な遮へいを施すとともに，PET 薬剤が保管中であることを表示する。

3-2　合格品の表示

製造管理者から臨床使用に関わる総合判定に合格した旨連絡を受けた PET 薬剤については，合格したことを表示するとともに，原則として所定の薬剤保管場所○○に保管する。なお，薬剤保管場所では PET 薬剤からの漏洩線量による無用な被ばくを避けるため，適切な遮へいを施すとともに，PET 薬剤が保管中であることを表示する。

3-3　区分管理と先入れ先出し

総合判定に合格した PET 薬剤の保管場所は，原則として原料及び資材とは別の保管場所とする。保管場所が近接する場合には，保管箱の設定や強調した表示による区分明確化を行う。また，保管場所に複数の PET 薬剤を保管する場合には，一般的な表示に加えて，使用予定者，製造時間などの情報を追加表示する。更に使用が完了した PET 薬剤は，誤使用防止のため，○○（定められた保管廃棄施設）へ直ちに移動する。

3-4　保管出納記録

製造管理責任者は，PET 薬剤の保管並びに出納について，製造番号ごとに PET 薬剤保管並びに出納の記録を作成する。

4.　製造工程管理

4-1　製造指図

製造管理責任者は，製造番号ごとに必要事項を記載した製造指図書を作成し，製造の指図を行う。製造管理責任者は，製造作業終了後，製造作業が指図書どおりに実施されたことを確認する。なお，製造指図書は製造記録を兼ねることができるものを作成してもよい。

4-2　PET 薬剤の製造作業

製造指図書や製品標準書などに従って，確認をしながら作業を行う。

4-3　秤量作業

原料の秤量作業は，製造指図書，製品標準書などに従って，所定の部屋○○で正確に，かつ無菌的に行う。

4-4　混合作業

混合作業においては，混合前に原料の品名と PET 薬剤の製造番号の確認を行う。

4-5　滅菌工程

ろ過滅菌を行う際には，PET 薬剤ごとに定められた除菌フィルタを用いる。また，使用した除菌フィルタ名などを製造記録に記入する。

4-6　表示及び表示作業

PET 薬剤の表示作業は，被ばく防護のため，放射能を含む PET 薬剤を保管する遮へい容器の側面にあらかじめ製品名，製造番号などの表記を行っておく。

4-7　工程検査（収率の確認）

製造管理責任者は，必要な工程ごとに，収率が適切であるかを確認し，異常と判断される場合は，原因を解明し適切な処置を行う。

4-8　微生物汚染の防止

注射剤の製造工程等，微生物の汚染防止を必要とする製造工程においては，「6. 無菌を必要とするPET薬剤の製造管理」に基づき作業を行う。

4-9　作業室への立入り制限

別に定める「製造衛生管理基準書」等に従って，製造作業時においては，製造作業に従事する者以外の作業室への立入りは原則として禁止する。

4-10　製造記録

製造されたPET製剤は，製造番号ごとに製造記録（製造指図書と兼用することも可能）を作成する。

4-11　製造容器の洗浄，滅菌

製造容器の洗浄，滅菌については，製造指図書に記載された方法に従って準備し，所定の場所に保管するとともに短時間内に使用する。

4-12　異常時の措置・報告

製造工程において異常（事故）が発生した場合は，以下の手順に従い処置するとともにこれを記録する。

1）停電の場合

①　ただちに復電を要する機器については，予め自家発電機回路に接続し，停電に備える。

②　更に，瞬時の停電も避ける必要のある機器は，無停電電源にもつなぎ込み，瞬時停電に備える。

③　停電が発生した場合，製造しているPET薬剤について，実施中の工程等の状況などに基づいて判断・対処し，取った措置を製造記録に異常措置として記録する。

2）機器が故障した場合

機器が故障した場合の措置・連絡については，機器ごとの取扱いマニュアル等に基づいて対処する。

3）製造工程において品質に関与する異常が認められた場合

製造工程を直ちに中断し，異常の状況を調査・把握し更に取るべき対応について判断・対処し，取った措置を製造記録に異常措置として記録する。

4-13　廃棄物の処理

製造工程中に発生した廃棄物は，廃棄物処理規則などに従って分別し廃棄する。

5.　製造作業における作業管理

作業中の注意事項

別に定める「製造衛生管理基準書」,「品質管理基準書」などに基づき，作業中の服装，行動範囲，健康管理，手洗いの励行，作業担当者以外の立入り制限並びに放射線障害防止，安全取扱い等について十分管理する。

6.　無菌を必要とするPET薬剤の製造管理

6-1　作業室の保全

無菌を必要とする作業室は,別に定める「製造衛生管理基準書」に基づき，作業室内の整理，整頓，清掃，消毒を励行し，常に清浄状態を維持する。

6-2　作業室，機械及び器具の清掃

無菌を必要とする作業室，機械及び器具は，別に定める「製造衛生管理基準書」に従って清掃・消毒間隔，清掃・消毒方法を定め，常に清浄，清潔な状態を保つ。

6-3　設備の点検，整備

無菌を必要とする作業室内の設備及び器具類は，定期的に清掃，消毒，点検，整備し，常に適正な状態を保つ。

6-4　無菌PET薬剤の製造作業

無菌を必要とするPET薬剤の製造工程においては，秤量・混合・充填など一連の操作は，定められた作業室（○○室）内に配され

たクリーンベンチなどの清浄雰囲気下で行う。

6-5　作業中の注意事項

無菌を必要とするPET薬剤の製造作業においては「5.作業中の注意事項」を参照し，作業中の服装，行動範囲，健康状態，手洗いの励行，作業担当者以外の立入り制限並びに放射線障害防止，安全取扱い等について十分管理する。

6-6　作業室への立入り制限

無菌を必要とするPET薬剤の製造作業における，作業担当者等の作業室への立入りは「4-9　作業室への立入り制限」に従う。

6-7　異常時の処置

無菌を必要とするPET薬剤の製造工程において発生した異常については「4-12　異常時の措置・報告」に従って処置を行う。

資料4.　製造衛生管理基準書（例）

PET薬剤製造施設　製造衛生管理基準書

〇〇年〇〇月〇〇日

〇〇病院〇〇科

1. 一般事項

1-1　目的

本基準書は，日本アイソトープ協会「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）」（平成21年6月，*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245 (2009)），日本核医学会「院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン　第2版」(平成17年10月，核医学, **42** (2005))に基づき，〇〇病院PET診療施設（以下，本施設と略す）における衛生環境を適切に維持管理し，製造されるPET薬剤の汚染を防止するため，製造作業室，作業室に付随する設備器具，保管場所及び作業員について，目的に応じた製造衛生に関する基準について定める。

1-2　適用範囲

本基準書の適用範囲は，PET薬剤製造の作業室，作業室に付随する設備器具，保管場所及びそれらの場所や器具を使用する作業員とする。

1-3　記録類の保管

本施設でのPET薬剤の製造衛生管理に関わる記録類の保管期間は，記録作成の日から5年間とする。

2.　製造衛生管理に関する事項

PET薬剤の製造において，製造衛生管理を適切に行うため，要求される清浄度に基づいて清浄度区分を設定し，更に清浄度区分に基づいて動線，更衣手順，清掃の手順などを定める。

2-1　清浄度区分

a. 基本思想

本施設における清浄度区分の基本的な考え方として，WHO-GMPにおける無菌操作によって製される注射剤の製造環境などを参考として設定した。

原則として，PET薬剤の製造に関与する作業室を，それぞれの作業内容，品質として要求されるレベルなどによって区分・分割し，それぞれの区分にあわせた衛生管理基準を設定する。

b. 区分の定義

製造に関わる各部屋の清浄度管理のため，清浄度区分の定義を以下のように定める。

清浄度区分1：無菌PET薬剤の合成試薬の調製，分注，品質検定用試料の採取を行う清浄区域

清浄度区分2：区分1の前段階の作業，PET薬剤の合成（ホットラボ），品質試験を行う部屋または場所

清浄度区分3：その他の一般区域

2-2　製造動線に関する事項

a. 基本思想

本施設の製造動線に関する基本思想は，各動線間において交叉汚染を起こさないことを

大原則として定める。

また，各区分では適切な除塵，清掃を行い，異物，微生物等を上位区分に持ち込まないように，その手順を設定する。

b. 作業員の動線

本施設の製造衛生環境を，清浄度区分ごとに適切な状態に維持し，製品への汚染防止を図るため，各作業室及び作業区域ごとに作業員の入退出，更衣，手洗いに関する手順を入退出手順書に定める。

c. 服装基準

各清浄度区分，該当区域の目的に応じた適切な作業服，着用方法，管理方法及び注意事項を以下のとおり定める。また，無塵白衣の着用が義務付けられている区域に関しては，その交換，清浄化に関する記録を作成して，適正な維持管理を行う。

清浄度区分	服装	靴	着用方法	管理方法	備考
1	無塵白衣	無塵靴	入退出手順書に従う。	無塵衣管理手順書に従う。	手袋，無塵帽の着用
2	白衣	通常靴	同上	―	―
3	別に定める基準に従う。	別に定める基準に従う。	―	―	―

2-3　清浄化に関する事項

適切な清浄化及びその管理を行うための管理運用について以下に定める。

1）清掃すべき作業室の指定並びに清掃間隔，清掃作業方法

清掃すべき作業室の指定並びに清掃間隔を以下に示す。

清浄度区分	作業室	定期清掃間隔	清掃作業
1	クリーンベンチ	1回/週	無塵クリーナーによる清掃作業を実施する。クリーナーをかけにくい場所については，発塵しにくい材料を用いたふき取りを行う。 なお，消毒剤としてグルコン酸クロルヘキシジン，塩化ベンザルコニウム，アルコールなどを必要に応じて使用すること。
2	前室，ホットラボ，品質検定室	1回/2週	クリーナー，モップなどによる清掃作業を実施する。クリーナーをかけにくい場所についてはふき取りを行う。

2）清掃すべき設備及び器具の指定並びに清掃間隔，清掃作業方法

PET 薬剤の製造に関与する設備及び器具に関しては，製造または品質試験の前後に清掃，不要品の撤去を実施する。なお，必要に応じて消毒剤としてグルコン酸クロルヘキシジン，塩化ベンザルコニウム，アルコールなどを使用すること。

2-4　環境モニタリング及び環境試験に関する事項

清浄度を一定レベルに維持するため，浮遊微粒子数についてモニタリングを行う。

また，以下に定める方法によって製造衛生環境試験を実施し，上記のモニタリングとあわせて，製造環境が適切なレベルに維持管理されているかどうかを確認する。

その記録，評価及び改善の措置等を以下に定める。

a. 環境モニタリング（浮遊微粒子）

各部屋及びラミナーフロー設備等の注射剤製造環境の重要区域に設けられた環境モニタリングシステム（または可搬型パーティクル

カウンタ）によって，日常の環境状態が適切に維持管理されているかどうかを確認する。

また，ラミナーフロー設備は定期的に点検し，上記のモニタリングシステム（または可搬型パーティクルカウンタ）によって適切な運転が行われているかどうかを確認する。

b. 落下菌試験（空気中微生物試験実施の場合は省略）

別途定められた「落下菌試験標準作業書」に従い，定期的に各作業室，ラミナーフロー区域における落下菌試験を実施する。評価にあたっては，「落下菌試験判定基準」に従うものとする。

c. 空気中微生物試験（落下菌試験実施の場合は省略）

別途定められた「空気中微生物試験標準作業書」に従い，定期的に各作業室，ラミナーフロー区域における浮遊微生物試験を実施する。評価にあたっては，「空気中微生物試験判定基準」に従うものとする。

d. 付着菌試験

別途定められた「付着菌試験標準作業書」に従い，定期的に清浄度区分1に設置のクリーンベンチについて，付着菌試験を実施する。評価にあたっては，「付着菌試験判定基準」に従うものとする。

上記の各試験において，評価基準に従って製造管理責任者が不合格と判定した場合は，清浄化措置及び再試験，評価を実施する。

3.　作業員に関する事項

3-1　教育訓練

作業員及び一時立入り者の製造衛生に関する教育訓練を以下に規定し，製造衛生管理の徹底に努めるものとする。

a. 作業員に対する教育訓練

本施設の基準に従って，作業員の製造衛生教育を定期的に行う。また，新入者及び他部門からの異動者については，別に製造衛生に関する教育訓練を実施する。

b. 一時立入り者に対する教育訓練

本施設以外の者（見学または機器の据え付け及び保守点検が目的の者等）が，製造に関わる作業室に立ち入るときは，製造衛生に関する教育を施した後，立入りを許可することとする。

3-2　健康管理

a. 日常健康管理

本施設の環境衛生を適切に保ち，製品の品質を確保するため，製造管理責任者は作業前に作業員の健康状態を確認する。健康状態が不良であり，作業内容に影響を与える恐れがある場合は，必要に応じて交替等の措置を行う。

b. 定期健康診断

作業員は別途定められた規則に従い，各種の定期健康診断を受診し，各自の健康状態を把握することに努めることとする。

4.　製造を支援するシステムの管理に関する事項

製造を支援するシステムの対象となる設備及び管理担当部署の任務を以下に定める。

4-1　受配電設備及び圧縮空気供給設備

受配電設備及び圧縮空気供給設備を分掌する各所管課は，当該設備に異常が発生した場合，しかるべき処置方法を決定し，速やかに処置を施す。

また，管理担当部署は復旧作業を実施する。ただし，復旧作業は当該設備の支援を受ける側の各部署においても積極的に協力することとする。

4-2　空気調和設備（給気・排気設備）

給気・排気設備を分掌する各所管課は，当該設備に異常が発生した場合，しかるべき処置方法を決定し，速やかに処置を施す。

また，管理担当部署は復旧作業を実施する。ただし，復旧作業は当該設備の支援を受ける側の各部署においても積極的に協力することとする。

資料 5. 品質管理基準書（例）

PET 薬剤製造施設　品質管理基準書

〇〇年〇〇月〇〇日

〇〇病院〇〇科

1.　一般事項

1–1　目的

本基準書は，日本アイソトープ協会「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009 年改定）」（平成 21 年 6 月，*RADIOISOTOPES*, **58**, 221-245（2009）），日本核医学会「院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン　第 2 版」（平成 17 年 10 月，核医学, **42**（2005））（協会及び核医学会の両方のガイドラインを合わせて，以下 PET ガイドラインと略す）に基づき，〇〇病院 PET 診療施設（以下，本施設と略す）における PET 薬剤の品質管理を適切に実施するため，検体の採取，検定（以下，品質試験と記載する）方法，試験結果の判定方法，臨床使用に関わる総合判定，並びに品質試験用の標準品，試薬などの保管管理等について定める。

1–2　適用の範囲

本基準書の適用の範囲は，本施設において PET ガイドラインに基づいて管理される対象とする。すなわち本基準書では PET 薬剤製造における，原料，資材，試薬及び PET 薬剤を対象とした品質管理等について定める。

1–3　記録の保管

本施設での PET 薬剤の製造に関する記録の保管期間は製造後 5 年間とする。

2.　原料，資材及び PET 薬剤の検体採取

2–1　原料及び資材の検体採取の方法

原料の検体採取は，所定の部屋〇〇で行う。

①　検体採取量

各種原料及び資材ごとに定められた試験方法（製品標準書に記載）に基づいて，試験を実施するに十分な量の検体を採取する。

②　検体採取時の注意事項

吸湿の可能性のある検体は迅速に採取し，品質の低下を防ぐこと。無菌的に小分けする必要のある検体については，クリーンベンチ（ラミナーフローフード）内で行うこと。液体の場合は，アンプル，バイアル，ボトル単位で実施すること。

2–2　PET 薬剤の検体採取の方法

PET 薬剤の検体採取は，所定の部屋〇〇で行う。

①　検体採取量

各試験項目ごとに設定された試験方法（製品標準書に記載）に基づいて，試験を実施するに十分な量の検体を採取する。

②　検体採取時の注意事項

PET 薬剤の検体採取においては無菌的に小分けする必要があるため，所定のクリーンベンチ（ラミナーフローフード）内で行うこと。また適切な遮へい設備，遠隔操作器具などを活用し，かつ迅速に作業し，無用な被ばくを避けること。

3.　品質試験の実施方法

3–1　実施項目

原料，資材及び PET 薬剤の品質試験は，製品標準書に定められた実施項目について実施する。

3–2　実施手順

原料，資材及び PET 薬剤の品質試験は，製品標準書に定められた手順に従って実施する。

4.　試験結果の判定及び報告

4–1　原料及び資材の試験結果判定

①　結果の判定

品質管理責任者は，各試験項目ごとに試験検査結果を製品標準書中の当該品目の規格と照合し，適合する場合を合格とする。

②　記録及び総合評価

品質管理責任者は，全ての試験が終了した時点で総合判定を行う。全ての試験項目において合格の場合，品質試験合格と判定し，試験記録に記載する。

③　品質試験結果の連絡

品質管理責任者は，製造管理者に試験結果の報告を行う。

④　不合格の場合の措置

品質管理責任者は試験結果において不合格の判定が下された場合，納入業者に対して不合格となった試験項目，試験結果などを通知し，物品を引き取らせるとともに，原因究明のための調査を指示する。

4-2　PET 薬剤の試験結果判定

①　結果の判定

品質管理責任者は，試験項目ごとに試験検査結果を製品標準書中の規格と照合し，適合する場合を合格とする。

②　記録及び総合評価

品質管理責任者は，全ての試験が終了した時点で総合判定を行う。全ての試験項目（無菌試験は除く）において合格の場合，品質試験合格と判定し，試験記録に記載する。無菌試験については，試験結果判定が得られた時点で，記載確認する。

③　品質試験結果の連絡

品質管理責任者は，製造管理者，製造管理責任者に対して試験結果の報告を行う。

④　不合格の場合の措置

品質管理責任者は試験結果において不合格の判定が下された場合，製造管理者，製造管理責任者に対して不合格となった試験項目，試験結果などを連絡するとともに，原因究明，対策実施のための調査・報告を指示する。

5.　臨床使用に関わる総合判定

5-1　総合判定

製造管理者は品質管理責任者から報告を受けた品質試験の結果及び製造管理責任者から報告を受けた製造管理の結果に基づいて，当該の PET 薬剤を臨床使用してよいか判定する。

5-2　判定結果の記録・連絡

①　判定結果の記録

製造管理者は総合判定の結果を品質試験記録に記載する。

②　判定結果の連絡

製造管理者は総合判定の結果を製造管理責任者，品質管理責任者に報告する。

6.　試験・検査に用いられる標準品及び試薬・試液等の品質確保

6-1　一般購入試薬

①　対象品目

日常の品質試験に用いる購入試薬及び購入標準品で，保管管理上特別な規程を必要としないもの。

②　入手方法

在庫の状況などに基づいて，本施設で定める購入手順に従い，購入手続きを行う。

③　保管管理方法

試薬入荷後は，定められた保管場所に速やかに移動するとともに，出納簿に入荷日時，数量，ロット番号など必要な事項を記載する。

④　使用時の注意

使用に際しては，他の試薬などによる汚染を防ぐため，定められた場所で試験を実施するに必要な量を速やかに抜き取る。抜き取り後は確実に封栓する。

6-2　一般調製試薬

①　対象品目

日常の品質試験に用いる調製試薬及び調製標準品で，保管管理上特別な規程を必要としないもの。

②　調製方法

製品標準書の各種試験方法に従って，準備調製を行う。

③　保管管理方法

試薬調製後は，調製試薬名称，調製日，調製者など必要な事項を表示し，定められた保管場所に速やかに移動する。

④ 使用時の注意

使用に際しては，他の試薬などによる汚染を防ぐため，定められた場所で試験を実施するに必要な量を速やかに抜き取る。抜き取り後は確実に封栓する。

6-3 危険物

① 対象品目

日常の品質試験に用いる購入試薬及び購入標準品で，消防法に規定されるものをいう。

② 入手方法

在庫の状況などに基づいて，本施設で定める購入手順に従い購入手続きを行う。

③ 保管管理方法

入荷後は速やかに定められた危険物保管場所に移動するとともに，出納簿に日時，入荷数量，ロット番号など必要な事項を記載する。

④ 使用時の注意

本施設で別に定める「危険性物質の取扱規則」に従って，留意して取扱いを行う。

6-4 医薬用外毒物・劇物

① 対象品目

日常の品質試験に用いる購入試薬及び購入標準品で，毒物及び劇物取締法に規定されている毒物，劇物及び特定毒物をいう。

② 入手方法

在庫の状況などに基づいて，本施設で定める購入手順に従い，購入手続きを行う。

③ 保管管理方法

本施設で別に定める「毒物・劇物取扱い上の管理運営方法についての諸規定」に従って保管管理を行う。

④ 使用時の注意

本施設で別に定める「毒物・劇物取扱い上の管理運営方法についての諸規定」に従って，留意して取扱いを行う。

7. 再試験を必要とする場合の取扱い

7-1 長期間保存した場合の再試験

原料について，その有効期限内で，保存状態に異常が認められた場合に再試験を実施する。原則として全ての試験を実施し，通常の規格判定を行う。

7-2 試験結果が異常値を示した場合の再試験

各種品質試験において，通常認められない試験結果が得られた際に再試験を実施する。その際にはあわせて，関連する各種原料，資材の試験結果，直前の試験結果における変動傾向などを十分に分析調査する。

資料 6. 入退出手順書（例）

入退出手順書

1. 施設への立入り

1-1 放射性同位元素使用施設（使用施設）へ立ち入る者は，あらかじめ登録し，放射線取扱主任者（主任者）の許可を得た者でなければならない。

1-2 使用施設内では，主任者の指示に従わなければならない。

1-3 使用施設に立ち入る際は，ガラスバッジなどの個人モニタを携帯しなければならない。

1-4 入り口で入退室簿に必要事項を記入，またはキーボード入力する。使用施設へはみだりに立ち入ったり，必要以上に時間を過ごしてはならない。

2. 無菌製剤を調製するホットラボへの入室

2-1 ドアの開閉はできるだけすみやかに行い，開放の状態にしないこと。

2-2 前室にて履物をぬぎ，下駄箱に入れる。

2-3 ゴミ，塵を発生しやすい衣服及び静電気を発生する衣服は前室にて脱ぎ，脱衣ロッカーに入れる。

2-4　手洗いをする。

a. 石鹸で肘から下をよく洗う。

b. 流水で石鹸をよく洗い流す。

c. クロルヘキシジングルコン酸塩溶液で同様に約2分間洗う。

d. 流水で消毒剤をよく洗い流す。

e. 殺菌灯付きハンドクリーナーにて手を乾燥させる。

2-5　無塵衣ロッカーに個別にセットされた滅菌済み無塵衣を着用する。

2-6　マスクをする。

2-7　帽子を被る。髪の毛の長い人は上を束ね，帽子から髪の毛が出ないように注意する。

2-8　手術用手袋を装着する。

2-9　手袋を水洗後，クロルヘキシジングルコン酸塩溶液を用いて水洗する。

2-10　蒸留水を用いて水洗（蒸留水を最初に使用する場合，配管に溜まっている水を捨てるため，約20秒間放水する）する。

2-11　靴下のままクリーンマットを踏み，エアシャワーをあびる（30秒間）。

2-12　専用のスリッパを履き，ホットラボに入室する。

3.　使用施設からの退出

3-1　退出時，必ず手足及び衣服等の表面汚染の検査を行う。万一汚染を発見した場合には，ただちに必要な措置を講じ，速やかに主任者に申し出てその指示に従うこと。

3-2　入退室簿に必要事項を記入，またはキーボード入力して退出する。

資料7.　クリーンベンチ操作手順書（例）

クリーンベンチの操作手順書

注意事項

使用するとき，長時間殺菌灯を直接見たり，皮膚に当てたりしないように気をつける。また殺菌灯は上向きに照射するようにして，直接プラスチック類を長時間照射しない構造にする。

1.　使用20分前にスイッチON。

2.　0.1%ベンザルコニウム塩化物液にて，作業台を清掃する。

3.　作業台及びクリーンベンチ内を消毒用アルコールにて清掃する。

4.　消毒用アルコールが蒸発するまで放置する。

5.　クリーンベンチの中に器具及び溶解液を搬入する場合，必ず消毒用アルコールを噴霧する（作業者の手にも噴霧する）。

6.　クリーンベンチ内の気流を乱さないように心掛け，器具の位置，薬品の位置，作業者の手の位置等に注意して作業を行う。

7.　作業終了後，0.1%ベンザルコニウム塩化物液にて清掃し，更に消毒用アルコールを噴霧して，ペーパータオルで清掃する。

8.　クリーンベンチの電源OFF。

資料8.　浮遊微粒子試験標準作業書（例）

1)　レーザパーティクルカウンタを用いた場合

浮遊微粒子試験標準作業書

(作業室)

―レーザパーティクルカウンタを用いた浮遊粒子測定法による清浄度測定―

使用機種：レーザパーティクルカウンタ　モデル237型（トランステック社製）

測定原理：チャンバー内に吸引された空気中に存在する微粒子により散乱されたレーザー光を，集光レンズでフォトダイオード上に導き，電気パルスに変換する。したがって，電気パルス数が粒子数となる。またパルス波高が粒子径と比例することから，粒子径ごとの数も弁別できる。

測定間隔：1回/年以上。

準備手順：

(1)パーティクルカウンタを作動させる。

(2)設定パラメータ（測定モード，サンプル吸引時間,測定回数及び印字)を確認する。

(3)パージフィルタを用いてセンサ内部のパージを行う（0カウントの確認)。

(4)指定されたポイントで測定を行う。

(5)測定結果を記録する。測定データは記録簿とともに5年間保管する。

［判定］

ホットラボ室*：粒子径0.5～5 μm：350 000個/m^3以下，粒子径5 μm以上：2 000個/m^3以下の条件を満たすとき，適合とする。

ホットセル内：粒子径0.5～5 μm：350 000個/m^3以下，粒子径5 μm以上：2 000個/m^3以下の条件を満たすとき，適合とする。

クリーンベンチ：粒子径0.5～5μm：3 500個/m^3以下，粒子径5 μm以上：なしの条件を満たすとき，適合とする。

*ホットラボ室の清浄度は各施設により異なることが予想されるため，それぞれの施設で清浄度基準を設定する。

2）ダスト・モニタを用いた場合

浮遊微粒子試験標準作業書

使用機種：ダスト・モニタ（○○○社製）

測定原理：レーザーダイオードから発せられた光が数枚のレンズを経て粒子感知域に入っており，微粒子がこの粒子感知域に入ると光が散乱し，光感知器に捉えられ電気信号となる。電気信号の振幅は，粒子感知域内の微粒子の粒径に比例する。

測定間隔：2回/年。その他必要に応じて実施する。

測定方法：

(1)ダスト・モニタを作動させる。

(2)設定パラメータ（測定モード，サンプル吸引時間）を確認する。

(3)各測定点での吸引量は，6 L以上とする。

(4)指定された測定点で3回測定を行い，その平均値を算出する。

(5)測定結果を記録する。測定データは記録簿とともに5年間保管する。

	測定点 (丸付数字は測定箇所を示す)	浮遊微粒子濃度 (粒子径 0.5μm 以上)	浮遊微粒子濃度 (粒子径 5μm 以上)
クラス 100 (M3.5)	クリーンベンチ　①	＜100 個/ft^3	なし
クラス 10 000 (M5.5)	ホットセル　①②③④	＜10 000 個/ft^3	＜70 個/ft^3
クラス 100 000 (M6.5)	ホットラボ室　①②③④ 品質検査室　①②	＜100 000 個/ft^3	＜700 個/ft^3

資料 9.　空気中微生物試験標準作業書(例)(落下菌試験標準作業書，浮遊菌試験標準作業書)

空気中微生物試験標準作業書

空気中微生物の測定方法については以下のいずれかの方法を用いる。

(1) 落下菌測定法

使用培地：生培地 CASO 寒天(○○○社製)
組成「SCDA (Soybean Casein Digest Agar：一般細菌用)」

測定間隔：2 回/年。その他必要に応じて実施する。

測定方法：

寒天培地を入れた一定の大きさのペトリ皿を，測定場所で蓋を取り，一定時間放置後，表面に落下した微生物を培養し，集落数を計測する。

生菌数の測定は，日本薬局方微生物限度試験法のメンブランフィルター法，カンテン平板混釈法，カンテン平板表面塗抹法及び液体培地段階希釈法等に準じる。

(2) 浮遊菌測定法

使用機器：エアーサンプラー (○○○社製)

使用培地：生培地 CASO 寒天(○○○社製)
組成「SCDA (Soybean Casein Digest Agar：一般細菌用)」

測定間隔：2 回/年。その他必要に応じて実施する。

測定方法：

(1) 測定機器は，測定日までに以下の準備を行う。
  a) バッテリーの充電を行う。
  b) 捕集蓋及び埃よけカバーを滅菌する。

(2) クリーンルーム，クリーンベンチに測定機器等を搬入する場合は，機器表面を消毒用エタノール（ろ過済み）で十分に消毒する。

(3) サンプリング量は最小空気採取量に準ずる。

(4) 指等が培地面に接触しないように注意し，接触した場合は新たな培地に交換する。

(5) 測定者は測定機器から十分な距離をとる。

(6) 空気を吸引する。

(7) 培地を取出し，蓋をして，日付と場所の番号を記入する。

(8) 培地を 5 日間，25 ～ 30 ℃の温度で培養する。

(9) 測定結果を記録簿に記載し，判定を行う。

無菌医薬品製造作業中の清浄区域の微生物参考限度値

微生物汚染の参考限度値(a)				
	測定点(丸付数字は測定箇所を示す)	空気中微生物数 (CFU/m^3)	最小空気採取量 (m^3)	落下菌(b) (CFU/4hr) 直径 90 mm プレート
グレード A (クラス 100, M3.5)	クリーンベンチ ①	＜1	0.5	＜1
グレード B (クラス 10 000, M5.5)	ホットセル ①②③④	10	0.5	5
グレード C (クラス 100 000, M6.5)	ホットラボ室 ①②③④ 品質検査室 ①②	100	0.2	50

(a)：平均値，(b)：個々のプレートの曝露時間は 4 時間未満とする。

資料 10.　付着菌試験標準作業書（例）

付着菌試験標準作業書

使用培地：コンタクトスライド TC（○○○社製）

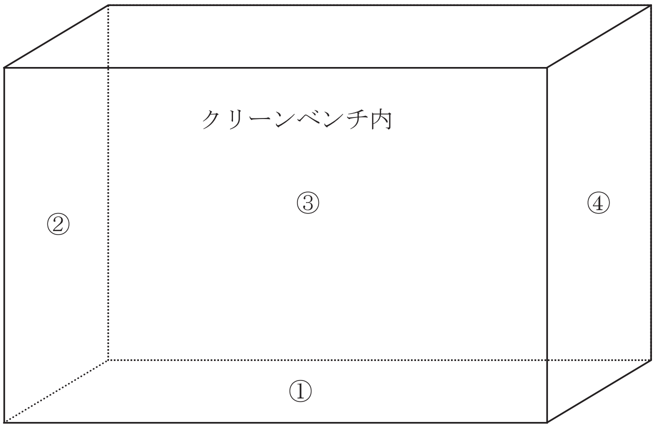
測定間隔：2 回/年。その他必要に応じて実施する。

測定方法：

(1) 使用前に培地の有効期限を確認する。
(2) 測定点に培地を搬入する場合は，培地ケース表面を消毒用アルコール（ろ過済み）で十分に消毒する。
(3) 培地を培地ケースより取り出す時は，培地面を下向きにして取り出す。
(4) 指等が培地面に接触しないように注意し，接触した場合は新たな培地に交換する。
(5) 培地面全体が確実に測定場所に接触するように，裏側を指先で軽く押す。
(6) 露出した培地表面を測定する基物の表面に押し付ける。
(7) 測定後，剥がしたフィルムを付属のシーラーで封をする。
(8) 培地が接触した地点は，測定後消毒用アルコールで清拭する。
(9) ソフトケースに日付と場所の番号を記入する。
(10) 培地面を下にして 5 日間，30 ℃の温度で培養する。

	測定点 (丸付数字は測定箇所を示す)	表面付着微生物数(機器、設備) (CFU/25cm^2)
クラス 100 (M3.5，グレード A)	クリーンベンチ ①②③④	＜1

測定点：



資料 11.　原料及び資材の品質管理記録（例）

原料及び資材の品質管理記録

名称：

組成：

供給者：　　　　　　　　　　　　ロット No.:

容器：　　　　　　　　　　　　　量：

品質：　　　　　　　　　　　　　確認資料：

（品質基準：　　　　　　　）

分析試験：

分析日：　　　　　　　　　　　　分析者：

外観：

判定：　　　　　　　判定者：

入荷日：　　　　　　有効期限：

（　　　　　　）

保存方法及び保存場所：

備考：

試験担当者：　　　　　　　　　　印　　　記録者：　　　　　　　　　　印

品質管理責任者：　　　　　　　　印

※分析結果を添付すること。なお，業者から供給された場合には，業者からの分析結果を添付すること。

資料 12. 製造指図書，製造記録（例）

(1) 2–デオキシ–2–フルオロ–D–グルコース（^{18}F）注射液（[^{18}F]FDG 注射液）

(i) 水酸化ナトリウムを用いて加水分解する場合

製造指図書兼製造記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：2–デオキシ–2–フルオロ–D–グルコース（[^{18}F]）注射液（[^{18}F]FDG 注射液）

製造日：＿＿＿＿年＿＿＿＿月＿＿＿＿日

製造ロット No.：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置：〇〇〇〇〇〇社製　FDG 合成装置〇〇〇〇　（医療機器承認番号：〇〇〇〇）

1. 合成準備

以下の原材料を準備する。

名　　称	メーカー	規格	指図量	ロット	有効期限	確認欄*1)
^{18}O-水*2)	○○○社	＞97%	2.5 mL		―	
FDG 合成装置（○○○）カセット	○○○社	―	1 セット	―	年　月	
注射用水　500 mL	○○○社	日本薬局方	1 本		年　月	
滅菌フィルタ Millex-GS	○○○社	医療機器	1 個		年　月	
滅菌フィルタ Dualex	○○○社	医療機器	2 個		年　月	
注射針	○○○社	医療機器	5 個		年　月	
^{18}O-水回収バイアル*3)			1 個			
製品バイアル*3)	―	―	1 個	―	―	
試薬セット F	○○○社	―	1 セット		年　月	
赤　マンノーストリフレート	○○○社	≧98%	20 mg	―	―	
黄　クリプトフィックス 2.2.2	○○○社		20 mg	―	―	
黄　炭酸カリウム溶液	○○○社		0.88 mL	―	―	
橙　アセトニトリル	○○○社		0.7 mL	―	―	
赤　アセトニトリル	○○○社		1.3 mL	―	―	
緑　水酸化ナトリウム水溶液	○○○社		4 mL	―	―	
黒　QMA 調製用試薬	○○○社		10 mL	―	―	
青　注射用水用バイアル	○○○社		2 本	―	―	
QMA カートリッジカラム	○○○社	―	1 個		―	
IC-H カートリッジカラム	○○○社	―	1 個		―	
PS-2 カートリッジカラム	○○○社	―	1 個		―	
アルミナカートリッジカラム	○○○社	―	1 個		―	

*1) 実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2) ^{18}O–水は，回収した後，精製装置により精製して再利用することができる。

*3) ^{18}O–水回収バイアル，製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行う。

2. ターゲット水の注入（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）

□ ^{18}O–水を含むターゲット水 2.5 mL を滅菌バイアルに入れる。これをターゲット注入装置にセット後，注入する。

3.　^{18}F−フッ化物イオンの製造

□　ターゲット水に陽子を照射して^{18}O(p，n)^{18}F の核反応により^{18}F−フッ化物イオンを製する。

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○

ビーム電流：＿＿＿＿＿＿μA

照射：＿＿＿時＿＿＿分　～　＿＿＿時＿＿＿分

照射時間：＿＿＿＿＿＿分

4.　カートリッジカラムの準備（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）

□　QMA カートリッジを，F 200 用試薬キットの QMA 活性化用試薬 10 mL に通し，注射用水 60 mL で洗浄する。

□　IC-H カートリッジを注射用水 40 mL で洗浄する。

□　PS-2 カートリッジを，消毒用エタノール 10 mL，注射用水 40 mL の順に洗浄する。

□　アルミナカートリッジを注射用水 40 mL で洗浄する。

□　全てのカラムを調製後に，乾燥した空気でフラッシングをする。

5.　合成試薬の準備（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）

□　炭酸カリウム溶液をクリプトフィックス 2.2.2 に加えて溶解させ，試薬トレイに載せる。

□　アセトニトリル 0.7 mL を試薬トレイに載せる。

□　マンノーストリフレートにアセトニトリル 1.3 mL を加えて溶解させ，試薬トレイに載せる。

□　水酸化ナトリウム水溶液を試薬トレイに載せる。

□　注射用水バイアル 1 本に注射用水を 5 mL 入れ，試薬トレイに載せる。

6.　F200 合成装置の準備

□　FDG 合成装置○○○○専用カセットを取り付ける。

□　カセットの配管を接続する。

□　^{18}O−水回収バイアルを取り付ける。

□　ターゲット水回収ラインの接続をする。

□　“Check before preparation”画面で準備状況を確認しながらチェックする。

□　カートリッジ・製品バイアルを取り付ける。

□　カートリッジのリークテストを行う。

□　試薬バイアルを取り付ける。

□　“Check before synthesis”画面をチェックする。

7.　^{18}F−フッ化物イオンの回収及び［^{18}F］FDG の合成

□　照射を終了し，^{18}F−フッ化物イオンを回収し，合成をスタートさせる。以後自動的に［^{18}F］FDG が合成され，製品バイアル中に回収される。合成中はエラー表示が出ないことを確認する。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿分

合成時間：＿＿時間＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（＿＿時＿＿分）

8.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

(ii)　塩酸を用いて加水分解する場合

製造指図書兼製造記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース注射液([^{18}F]FDG 注射液)

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造ロット No.：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使われる装置：〇〇〇〇〇社製　FDG 自動合成装置〇〇〇〇〇　(医療機器承認番号　〇〇〇〇〇)

1.　準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	ロット	指図量	有効期限	確認欄*1)
マンノーストリフレート	○○○社	○○○		30 mg		
^{18}O-水	○○○社	○○○		2～3mL		
1 mol/L　塩酸	○○○社	容量分析用		2 mL		
中和用緩衝液*2)	○○○社			10 mL		
アセトニトリル	○○○社	≧99%		4 mL		
消毒用エタノール	○○○社	日本薬局方		10 mL		
注射用水	○○○社	日本薬局方		30 mL		
アルミナカートリッジ	○○○社	○○○		1 個		
C18 カートリッジ	○○○社	○○○		2 個		
合成用キット	○○○社	○○○		1 式		
エクステンションチューブ	○○○社	○○○		1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	○○○		1 個		
フィルタ	○○○社	○○○		1 個		
フィルタ	○○○社	○○○		1 個		
注射針	○○○社	○○○		2 個		
製品バイアル	○○○社	○○○		1 個		

*1) 実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2) 注射用水 100 mL に対し，NaOH 536 mg，Na_2HPO_4 3.204 g を溶解する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

名称	メーカー	規格	ロット	指図量	有効期限	確認欄*
注射用水	○○○社	日本薬局方		10.00 mL		
NaOH	○○○社	特級		53.6 mg		
Na_2HPO_4	○○○社	≧99%		320.4 mg		

*実際に秤量した量を記入すること。

2.　ターゲット水の注入

^{18}O-水を含むターゲット水 2 ～ 3 mL を滅菌バイアルに入れる（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。これをターゲット注入装置にセット後，注入する。

ターゲット水注入確認欄　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

3.　^{18}F-フッ化物イオンの製造

陽子を照射して^{18}O(p，n)^{18}Fの核反応により^{18}F-フッ化物イオンを製する。

サイクロトロン：○○○社，○○-○○○

ビーム電流：＿＿＿μA

照射開始：＿＿時＿＿分

照射終了：＿＿時＿＿分

照射時間：＿＿時間＿＿分

4.　カートリッジカラムの洗浄

消毒用エタノール10 mLでアルミナカートリッジ及びC18カートリッジを洗浄後，注射用水20 mL以上で洗浄する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

名称	指示量	確認欄*
消毒用エタノール	10 mL	
注射用水	20 mL 以上	
アルミナカートリッジ	1個	
C18カートリッジ	2個	

*実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

5.　合成用キットの準備

マンノーストリフレート（30 mg），アセトニトリル（4 mL），1 mol/L塩酸（2 mL），中和用緩衝液（10 mL）をそれぞれキット付属のバイアルに入れ，これらのバイアル及びキット付属のシリンジ6本をカセットに取り付ける（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

名称	内容物	数量	確認欄*
シリンジ	−	6	
バイアル1	マンノーストリフレート（30 mg）	1	
バイアル2	アセトニトリル（4 mL）	1	
バイアル3	1 mol/L 塩酸（2 mL）	1	
バイアル4	中和用緩衝液（10 mL）	1	

*実際に秤量した量を記入すること。

6.　カセットの取付け

カセットに，アルミナカートリッジ，C18カートリッジ，エクステンションチューブ，フィルタ，注射針，日本薬局方注射用水12～13 mLを入れた製品バイアルを取り付けた後，合成装置にセットし，LOADボタンを押す。自動的にセットアップが行われレディーランプが点灯する。

名称	数量	確認欄*
アルミナカートリッジ	1	
C18 カートリッジ	2	
エクステンションチューブ X1-50	1	
エクステンションチューブ X1-120	1	
フィルタ Millex-GS	1	
フィルタ Dualex	1	
注射針	2	
製品バイアル（注射用水 12～13 mL 入り）	1	

*実際に使用した個数を記入すること。

レディーランプ点灯確認欄* ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

*レディーランプが点灯しない場合はその対処も記入すること。

7.　^{18}F−フッ化物イオンの回収及び^{18}FDG 合成

照射を終了し，^{18}F−フッ化物イオンを回収後，合成開始ボタンを押す。以後自動的に［^{18}F］FDG が合成され，製品バイアル中に回収される。合成中エラー表示がでないことを確認する。

（参考：温度等のパラメータを表示できる合成装置の場合，各パラメータをチェックし，正常に合成が進行しているかどうかモニタリングし，その記録を製造記録に貼付する。各工程における重要なパラメータに関しては，工程管理値を設定する）

エラー表示の有無：　有（コード：　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿分

合成時間：＿＿時間＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（　　時　　分）

8.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

(2) アンモニア（^{13}N）注射液

製造指図書兼製造記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：アンモニア（^{13}N）注射液

製造日：＿年＿月＿日

製造ロット No.：＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置：〇〇〇〇〇〇社製　アンモニア合成装置〇〇〇　（医療機器承認番号〇〇〇）

1. 合成準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	有効期限	確認欄*1)
10 mmol/L エタノール水溶液*2)			2.5 mL			
注射用水　500 mL	○○○社	日本薬局方	1 本			
生理食塩液　500 mL	○○○社	日本薬局方	1 本			
消毒用エタノール	○○○社	日本薬局方	10 mL			
CMカートリッジ	○○○社	―	1 個			
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1 個			
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	5 個			
シリンジ	○○○社	医療機器	1 個			
注射針（18 G×38 mm）	○○○社	医療機器	6 個			
三連三方活栓	○○○社	医療機器	1 個			
三方活栓	○○○社	医療機器	1 個			
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1 個			
デュアレクスフィルタ	○○○社	医療機器	2 個			
製品バイアル*3)	○○○社	―	1 個			
廃液バイアル	○○○社	―	1 個			

*1）実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2）注射用水 50 mL にエタノール 29 μL を添加し，十分混和する。

*3）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

＜10 mmol/L エタノール水溶液の調製＞

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	有効期限	確認欄*)
注射用水	○○○社	日本薬局方	50 mL		年　月	
エタノール	○○○社	日本薬局方	29 μL		年　月	

*実際に秤量した量を記入すること。

2. ターゲット水の注入

□ 10 mmol/L エタノール水溶液を滅菌バイアルに入れる。これをターゲット注入装置にセット後，注入する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

3. カートリッジカラムの準備

□ CM カートリッジを，消毒用エタノール 10 mL，注射用水 60 mL の順に洗浄する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

名称	指図量	確認欄*)
消毒用エタノール	10 mL	
注射用水	60 mL	
CM カートリッジ	1 個	

*実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

4.　合成装置の準備

□　三連三方活栓，三方活栓，CM カートリッジを接続し取り付ける。

□　シリンジを取り付ける。

□　エクステンションチューブを取り付ける。

□　生理食塩液ボトル，注射用水ボトルを取り付ける。

□　製品バイアル，廃液バイアルを取り付ける。

□　ターゲット水回収ラインを取り付ける。

□　CM カートリッジのコンディショニングを実施する。

5. [^{13}N]アンモニアの製造

□　エタノールを含む注射用水に陽子を照射して，^{16}O(p，α)^{13}N の核反応により，ターゲットボックス内で [^{13}N]アンモニアを直接生成する。

6. [^{13}N]アンモニア回収と合成

□　照射を終了し，[^{13}N]アンモニアを含むターゲット水を回収する。

□　CM カートリッジに [^{13}N]アンモニアを保持し，注射用水で洗浄し，残留する不純成分を洗い流す。

□　生理食塩液により CM カートリッジに保持された [^{13}N]アンモニアを溶出し，滅菌フィルタを通して [^{13}N]アンモニア注射液を得る。

7.　合成終了後の後処理

□　繰り返し合成を実施する場合，CM カートリンジのコンディショニングを実施する。

照射及び合成，製造量の記録

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○　　ビーム電流：______μA

1. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

2. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

3. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

4. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

5. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

6. 照射：______時______分～______時______分　合成：______時______分～______時______分　収量：______GBq

8.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

____

____

____

製造担当及び記録者：　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　　　　　印

(3) 水(^{15}O)注射液

製造指図書兼製造記録

○○病院○○科

薬剤名:水(^{15}O)注射液

製造日:＿＿年＿＿月＿＿日

製造ロット No.:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置:○○○○○社製 ○○型水注射液合成装置 (医療機器承認番号○○○○)

1. 合成準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	型番・サイズ	規格	指図量	有効期限	確認欄*1)
エクステンションチューブ	○○○社	M1-50	医療機器	4 個		
エクステンションチューブ	○○○社	M1-M50	医療機器	5 個		
三方活栓	○○○社	TS-TL1K	医療機器	1 個		
フィルタ	○○○社	Dualex SP	医療機器	3 個		
注射針	○○○社	18G × 38 mm	医療機器	8 個		
注射針	○○○社	20G × 70 mm	医療機器	3 個		
バブリングバイアル*2)	○○○社	20 mL V-20		1 個		
トラップバイアル*2)	○○○社	30 mL V-30		1 個		
WASTE バイアル	○○○社	50 mL V-50		2 個		
廃液バイアル	○○○社	200 mL		1 個		
生理食塩液	○○○社	500 mL	日本薬局方	1 本		
エクステンションチューブ	○○○社	M1-50	医療機器	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	M2-50	医療機器	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	M2-M100	医療機器	2 個		
エクステンションチューブ	○○○社	F2-M100	医療機器	2 個		
エクステンションチューブ	○○○社	FF2-250	医療機器	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	X1-50	医療機器	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	X1-120	医療機器	1 個		
三方活栓	○○○社	TS-TL1K	医療機器	2 個		
フィルタ	○○○社	Vented Millex	医療機器	1 個		
注射針	○○○社	18G × 38 mm	医療機器	1 個		
シリンジ	○○○社	100 mL	医療機器	1 個		
生理食塩液	○○○社	500 mL	日本薬局方	1 本		

*1) 実際に使用した個数を記入すること。

*2) バブリングバイアル,トラップバイアルは,日本薬局方に従って滅菌処理を行う。

2. [^{15}O]水捕集部の準備

□ V24→バイアル(廃液)→バブリングバイアルの組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	M1-50	1 個		バブリングバイアル	20 mL	1 個	
エクステンションチューブ	M1-M50	1 個		廃液バイアル	200 mL	1 個	
注射針	18 G × 38 mm	2 個		フィルタ	Dualex SP	1 個	
注射針	20 G × 70 mm	1 個					

*実際に使用した個数を記入すること。

☐ V26→WASTE バイアル→V25→バブリングバイアルの組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	M1-50	1 個		WASTE バイアル	50 mL	1 個	
エクステンションチューブ	M1-M50	1 個		フィルタ	Dualex SP	1 個	
注射針	18G×38 mm	3 個					

*実際に使用した個数を記入すること。

☐ V21→トラップバイアル→V22→バブリングバイアルの組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	M1-50	1 個		注射針	20G×70 mm	1 個	
エクステンションチューブ	M1-M50	1 個		WASTE バイアル	50 mL	1 個	
注射針	18G×38 mm	2 個		フィルタ	Dualex SP	1 個	

*実際に使用した個数を記入すること。

☐ 三方活栓(V28)→生理食塩液バッグ，バブリングバイアル

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	M1-50	1 個		注射針	20G × 70 mm	1 個	
エクステンションチューブ	M1-M50	2 個		三方活栓	TS-TL1K	1 個	
注射針	18G×38 mm	1 個		生理食塩液	500 mL	1 個	

*実際に使用した個数を記入すること。

3. [^{15}O]水注入部の準備

☐ 放射能計測器内ループの組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	FF2-250	1 個		エクステンションチューブ	M1-M50	1 個	

*実際に使用した個数を記入すること。

☐ シリンジの取り付け

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
シリンジ	100 mL	1 個		エクステンションチューブ	F2-M100	1 個	

*実際に使用した個数を記入すること。

☐ 三方活栓(V32)→ループ，シリンジ，生理食塩液バッグの組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	M2-50	1 個		注射針	18G×38 mm	1 個	
エクステンションチューブ	F2-M100	1 個		三方活栓	TS-TL1K	1 個	
エクステンションチューブ	M2-M100	1 個		生理食塩液	500 mL	1 個	

*実際に使用した個数を記入すること。

□　三方活栓(V31)→ループ，被検者，[^{15}O]水捕集部の組立

名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)	名称	型番・サイズ	指図量	確認欄*)
エクステンションチューブ	X1-120	1個		三方活栓	TS-TL1K	1個	
エクステンションチューブ	X1-50	1個		フィルタ	Vented Millex	1個	
エクステンションチューブ	M2-M100	1個		注射針（被検者用）		1個	

*実際に使用した個数を記入すること。

4.　準備運転

□　STEP 1　生理食塩液バッグ→V32→シリンジの空気追い出しを行う。
□　STEP 2　バブリングバイアルに生理食塩液を満たす。
□　STEP 3　捕集部側の生理食塩液ラインの空気を抜く。
□　STEP 4　被検者への注入ラインを満たす。

5.　前合成（コールド確認）

□　モード1　バブリングを停止し，[^{15}O]水をチューブに引き込む。
□　モード2　チューブに引き込んだ [^{15}O]水をループに引く。
□　モード3　注入を実行する。
□　モード4　シリンジに生理食塩液を引く。
□　モード5　バブリングバイアルに生理食塩液を入れる。

6.　検定合成

□　[^{15}O]水捕集部，[^{15}O]水注入部の配管を確認し，扉を閉める。
□　ターゲットガスに重陽子を照射して^{14}N(d，n)^{15}O の核反応により^{15}O を製する。
□　ガス状標識化合物自動合成装置にて [^{15}O]酸素ガスを合成する。
□　ガス状標識化合物自動合成装置から [^{15}O]水合成部に [^{15}O]酸素ガスを流し，[^{15}O]水を合成する。
□　[^{15}O]水捕集部で蒸気状態の [^{15}O]水をバブリング補集すると，放射能値が上昇する。
□　放射能が必要量に達したら，注入モードを順番に実行し，モード3(静注)にてサンプル瓶に[^{15}O]水を注入し，検定に使用する。

7.　臨床検査

□　準備動作及び注入モード3の確認
□　被検者への注入ラインの確保

照射及び合成，製造量の記録

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○　　ビーム電流：＿＿＿μA

1. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

2. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

3. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

4. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

5. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

6. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

7. 照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　合成：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分　収量：＿＿＿＿GBq/mL

8.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿

＿＿

＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

(4) L–メチオニン (^{11}C) 注射液

製造指図書兼製造記録

○○病院○○科

薬剤名：L–[^{11}C]メチオニン注射液

製造日：　年　月　日

製造ロット No.:

製造に使用する装置：〇〇〇〇〇〇社製　ヨウ化メチル合成装置

〇〇〇〇〇〇社製　[^{11}C]メチオニン合成装置　(医療機器承認番号〇〇〇〇)

1. [^{11}C]ヨウ化メチル合成装置の準備（気相法）

1–1. [^{11}C]メチルトリフレート合成の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格*2)	ロット	確認欄*1)
高純度窒素ガス	○○○社	0.2～0.5%酸素添加		
Shimalite Ni / Molecular Sieve	○○○社	Molecular Sieve 4A		
Carbosphere	○○○社	60/80		
Iodine	○○○社	–		
Porapak N	○○○社	50～80 mesh		
Ascarite	○○○社	20～30 mesh		
AgOTf	○○○社	–		
水素ガス	○○○社	>99.9999%		

*1) 実際に秤量した量を記入すること。

*2) 使用期限，使用回数に達していない場合でも，原材料の劣化が認められる場合には交換する。

1–2. カラム類の準備（排気装置を備えたドラフト内で行う）

□ Shimalite Ni カラムに Shimalite Ni と Molecular Sieve を混ぜ合わせ充填する。

□ ヨウ素カラムにヨウ素を充填する。

□ アスカライトカラムに Ascarite を充填する。

□ トリフレートカラムに AgOTf を充填する。

名称	確認欄*)
Shimalite Ni／Molecular Sieve カラム	
Carbosphere カラム	
Porapak N カラム	
ヨウ素カラム	
アスカライトカラム	
トリフレートカラム	

*実際に使用した個数を記入すること。

1–3. ヨウ化メチル合成装置の準備

□ ヨウ素カラムを接続し，加熱用ヒーターを取り付ける。

□ アスカライトカラムを取り付ける。

□ トリフレートカラムを接続し，加熱用ヒーターを取り付ける。

□ [^{11}C]メチルトリフレート供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインを取り付ける。

□ 合成前の準備プログラム「準備開始」を開始する。

2. [^{11}C]ヨウ化メチル合成装置の準備（液相法）

2-1. [^{11}C]メチルトリフレート合成の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
高純度窒素ガス	○○○社	0.2～0.5%酸素添加	―		
純窒素ガス	○○○社	> 99.9999%	―		
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	○○○社	―	0.5 mL		
ヨウ化水素酸	○○○社	試薬特級	0.4 mL		
アスカライト	○○○社	20～30 mesh	約 1 g		
五酸化リン	○○○社	試薬特級	約 1 g		
AgOTf	○○○社	―	約 0.3 g		
第 1 反応器*2)	○○○社	耐熱硬質ガラス	1 個		
アスカライト管*2)	○○○社	耐熱硬質ガラス	1 個		
V バイアル*2)	○○○社	―	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1 本		
注射針(22 G × 38 mm)	○○○社	医療機器	3 本		
注射針(22 G × 70 mm)	○○○社	医療機器	2 本		

*1) 実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2) 第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2-2. ヨウ化メチル合成ユニットの準備

□ 第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

□ メチルトリフレート供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインを取り付ける。

□ 第 1 反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

2-3. 合成試薬の準備（排気装置を備えたドラフト内で行う）

□ アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。

□ トリフレートカラムに AgOTf を充填する。

□ V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。

□ 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を第 1 反応器に注入する。

名称	指図量	確認欄*)
アスカライト	約 1 g	
五酸化リン	約 1 g	
ヨウ化水素酸	0.4 mL	
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	0.5 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

3.　L-[11C]メチオニン合成の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩	○○○社	≧99%	3 mg		
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	○○○社	容量分析用	0.5 mL		
1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液	○○○社	容量分析用	5 mL		
注射用水	○○○社	日本薬局方	25 mL		
生理食塩液	○○○社	日本薬局方	4 mL		
C18 カートリッジカラム	○○○社	−	1個		
QMA ライトカートリッジカラム	○○○社	−	1個		
CMカートリッジカラム	○○○社	−	1個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1個		
注射針（22 G×38 mm）	○○○社	医療機器	5個		
注射針（20 G×70 mm）	○○○社	医療機器	3個		
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1個		
デュアレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1個		
試薬用バイアル	○○○社	−	3個		
製品バイアル*2)	○○○社	−	1個		

*1）実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2）製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

4.　カートリッジカラムの準備

□　C18 カートリッジカラムを，70 ～ 80℃ の乾燥機で 8 時間以上乾燥させる。

□　QMA カートリッジカラムに，1 mol/L　NaOH 水溶液 5 mL を通し，注射用水 10 mL で洗浄する。
　CM カートリッジカラムを，注射用水 10 mL で洗浄する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

5.　合成試薬の準備（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）

□　生理食塩液バイアルに生理食塩液 4 mL を入れる。

□　L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩 3 mg を，0.1 mol/L　NaOH 水溶液 0.5 mL で溶解し調製する。

□　調製した L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩/0.1 mol/L NaOH 水溶液 0.2 mL を C18 カートリッジカラムに注入する。

名称	指図量	確認欄
L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩	3 mg	
0.1 mol/L NaOH 水溶液	0.5 mL	
C18 カートリッジカラム	1個	

6.　メチオニンモジュール合成装置の準備

□　[11C]メチルトリフレート供給配管，Waste 配管，使用するボンベを確認する。

□　パーソナルコンピュータの「Preparation」画面で準備状況を確認する。

□　合成装置内の流路を消毒用エタノール 5 mL と注射用水 5 mL で洗浄する。

□　C18 カートリッジカラムを取り付ける。

□　QMA カートリッジカラム（上流），CM カートリッジカラム（下流）の順に接続し，取り付ける。

□　生理食塩液バイアル，製品バイアルを取り付ける。

7. [^{11}C]CO_2の製造

□ 0.2～0.5%の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して^{14}N(p, α)^{11}Cの核反応により[^{11}C]二酸化炭素($^{11}CO_2$)を製する。

サイクロトロン：○○○○○○社製　型式○○○○

ビーム電流：______μA

照射：____時____分～____時____分

照射時間：______分

8. [^{11}C]CO_2の回収と[^{11}C]メチルトリフレートの合成

□ 照射を終了し，ヨウ化メチル合成装置に[^{11}C]CO_2を回収し，[^{11}C]メチルトリフレート合成をスタートさせる。以後自動的に[^{11}C]メチルトリフレートが合成される。合成中はエラー表示が出ないことを確認する。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　）・無

合成開始：____時____分

合成終了：____時____分

合成時間：____時間____分

収量：______MBq（　時　分）

9. [^{11}C]メチルトリフレートの回収と[^{11}C]メチオニン合成

□ メチオニンモジュールに[^{11}C]メチルトリフレートを回収する。

□ L-ホモシステインチオラクトン塩酸塩/0.1 mol/L NaOH水溶液を加えたC18カートリッジに[^{11}C]メチルトリフレートを捕集する。

□ 生理食塩液によりC18カートリッジに保持された[^{11}C]メチオニンを溶出し，QMAカートリッジ，CMカートリッジカラムで中和し，滅菌フィルタを通して[^{11}C]メチオニン注射液を得る。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　）・無

合成開始：____時____分

合成終了：____時____分

合成時間：____時間____分

収量：______MBq（　時　分）

10. 異常及びその対処（異常があれば記載する）

______

______

______

製造担当及び記録者：______印

製造管理責任者：______印

(5) 酢酸（^{11}C）注射液

製造指図書兼製造記録

○○病院○○科

薬剤名：酢酸（^{11}C）注射液

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造ロット No.:＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置：○○○○○社製　^{11}C 酢酸合成装置　（医療機器承認番号○○○○）

1. [^{11}C]酢酸製造の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
高純度窒素ガス	○○○社	0.2～0.5%酸素添加	－		
純窒素ガス	○○○社	> 99.9999%	－		
0.3～0.5 mol/L CH_3MgBr/THF	○○○社	－	0.4 mL		
1 mol/L 塩酸	○○○社	容量分析用	0.5 mL		
注射用水	○○○社	日本薬局方	2.0 mL		
生理食塩液	○○○社	日本薬局方	5～10mL		
炭酸水素ナトリウム注射液	○○○社	日本薬局方	0.5 mL		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	4 本		
フィルタ（Millex-GS）	○○○社	医療機器	1 個		
フィルタ（Dualex）	○○○社	医療機器	1 個		
注射針（22G×38mm）	○○○社	医療機器	5 本		
注射針（22G×70mm）	○○○社	医療機器	2 本		
注射針（18G×38mm）	○○○社	医療機器	2 本		
固相抽出カラム（OnGuard-Ag）	○○○社	－	1 個		
固相抽出カラム（OnGuard-H）	○○○社	－	1 個		
酢酸反応器*2)	○○○社	－	1 個		
塩酸用注入管*2)	○○○社	－	1 個		
蒸留水用注入管*2)	○○○社	－	1 個		
濃縮フラスコ*2)	○○○社	－	1 個		
試薬バイアル*2)	○○○社	－	1 個		
製品バイアル*2)	○○○社	－	1 個		

*1）実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2）製品バイアルなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2.　固相抽出カラムの準備（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）

□　OnGuard-H（上流），OnGuard-Ag（下流）の順に接続し，注射用水 20 mL で洗浄する。

3.　酢酸トレイの準備

□　酢酸反応器，塩酸用注入管，蒸留水用注入管を取り付ける。

□　OnGuard-H（上流），OnGuard-Ag（下流）の順に接続し，取り付ける。

□　ターゲット回収ライン，反応液移送ライン，Waste 配管ラインを取り付ける。

□　酢酸反応器のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

4.　濃縮ユニットの準備

- ☐　濃縮フラスコに炭酸水素ナトリウム注射液 0.5 mL を注入し，取り付ける。
- ☐　生理食塩液バイアルに生理食塩液 5 ～ 10 mL を注入し，取り付ける。
- ☐　製品バイアルを取り付ける。

5.　合成試薬と[^{11}C]CO_2 トラップの準備

- ☐　塩酸用注入管に 1 mol/L 塩酸を注入する。
- ☐　蒸留水用注入管に注射用水を注入する。
- ☐　酢酸反応器に 0.3 ～ 0.5 mol/L CH_3MgBr/THF を注入する。
- ☐　デュワー瓶に液体窒素を注入し，ループコイルを液体窒素に浸す。

名称	指図量	確認欄*)
1 mol/L 塩酸	0.5 mL	
注射用水	2.0 mL	
0.3～0.5 mol/L　CH_3MgBr/THF	0.4 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

6. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造

☐　0.2 ～ 0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して ^{14}N(p, α)^{11}C の核反応により[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）を製造する。

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○

ビーム電流：＿＿＿＿＿＿μA

照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分

照射時間：＿＿＿＿＿＿分

7. [^{11}C]CO_2 の回収と[^{11}C]酢酸の合成

- ☐　[^{11}C]CO_2 を含むターゲットガスを液体窒素下のループコイルに回収する。
- ☐　液体窒素からループコイルを取り出し，[^{11}C]CO_2 を CH_3MgBr/THF に反応させる。
- ☐　反応液に塩酸を加え，加水分解を行い，[^{11}C]酢酸を固相抽出カラムで精製する。
- ☐　濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，滅菌フィルタを通して注射用製剤とする。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿＿分

合成時間：＿＿＿時間＿＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（＿＿時＿＿分）

8．異常及びその対処（異常があれば記載する）

製造担当及び記録者：　　　　　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　　　　　　　印

(6) コリン（^{11}C）注射液

製造指図書兼製造記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：コリン（^{11}C）注射液

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造ロット No.：＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置：〇〇〇〇〇〇社製 ^{11}C コリン自動合成装置 （医療機器承認番号〇〇〇〇）

1. [^{11}C]ヨウ化メチル製造の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
高純度窒素ガス	○○○社	0.2～0.5%酸素添加	−		
純窒素ガス	○○○社	> 99.9999%	−		
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	○○○社	−	0.5 mL		
ヨウ化水素酸	○○○社	試薬特級	0.4 mL		
アスカライト	○○○社	20～30 mesh	約 1 g		
五酸化リン	○○○社	試薬特級	約 1 g		
第 1 反応器*2)	○○○社	耐熱硬質ガラス	1 個		
アスカライト管*2)	○○○社	耐熱硬質ガラス	1 個		
V バイアル*2)	○○○社	−	1 個		
石英ウール	○○○社	Fine	適量		
注入口セプタム	○○○社	−	3 個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1 本		
注射針（22 G×38 mm）	○○○社	医療機器	3 本		
注射針（22 G×70 mm）	○○○社	医療機器	2 本		

*1）実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2）第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2. ヨウ化メチル合成ユニットの準備

□ 第 1 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

□ ヨウ化メチル供給配管，ターゲット回収ライン，Waste 配管ラインを取り付ける。

□ 第 1 反応器，アスカライト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

3. 合成試薬の準備（排気装置を備えたドラフト内で行う）

□ アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。

□ V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。

□ 0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を第 1 反応器に注入する。

名称	指図量	確認欄*)
アスカライト	約 1 g	
五酸化リン	約 1 g	
ヨウ化水素酸	0.4 mL	
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	0.5 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

4. [^{11}C]コリン合成の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
ジメチルアミノエタノール	○○○社	≧99%	100 μL		
エタノール	○○○社	試薬特級	10 mL		
注射用水	○○○社	日本薬局方	10 mL		
生理食塩液	○○○社	日本薬局方	5～10mL		
C18 カートリッジカラム	○○○社	―	1 個		
CMカートリッジカラム	○○○社	―	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1 個		
注射針（18 G×38 mm）	○○○社	医療機器	4 個		
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1 個		
デュアレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1 個		
三方活栓	○○○社	医療機器	3 個		
薬液リザーバー*2)	○○○社	―	3 個		
製品バイアル*2)	○○○社	―	1 個		

*1）実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2）薬液リザーバー，製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

5.　コリン合成ユニットの準備

□　合成ユニットの流路を消毒用エタノールと注射用蒸留水で洗浄する。

□　薬液リザーバー，三方活栓，ヨウ化メチル供給配管を取り付ける。

□　C18 カートリッジカラム（上側），アクセル CM カートリッジカラム（下側）の順に接続し，取り付ける。

□　製品バイアルを取り付ける。

6.　合成試薬の準備

□　ジメチルアミノエタノール（100 μL）を C18 カートリッジカラムに注入する（滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う）。

名称	指図量	確認欄*)
ジメチルアミノエタノール	100 μL	
C18 カートリッジカラム	1 個	

*実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

□　薬液リザーバーにエタノール（10 mL），注射用水（10 mL），生理食塩液（5 ～ 10 mL）を注入する。

名称	指図量	確認欄*)
エタノール	10 mL	
注射用水	10 mL	
生理食塩液	5～10 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

7. [^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）の製造

□　0.2 ～ 0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して^{14}N(p，α)^{11}C の核反応により[^{11}C]二酸化炭素（$^{11}CO_2$）を製造する。

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○

ビーム電流：＿＿＿＿＿＿μA

照射：＿＿＿時＿＿＿分〜＿＿＿時＿＿＿分

照射時間：＿＿＿＿＿分

8. [^{11}C]CO_2の回収と [^{11}C]ヨウ化メチルの合成

□　照射を終了し，ヨウ化メチル合成装置に [^{11}C]CO_2を回収し，[^{11}C]ヨウ化メチル合成をスタートさせる。以後自動的に [^{11}C]ヨウ化メチルが合成される。合成中はエラー表示がでないことを確認する。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿＿分

合成時間：＿＿＿時間＿＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（　　時　　分）

9. [^{11}C]ヨウ化メチルの回収と[^{11}C]メチオニン合成

□　コリン合成ユニットに[^{11}C]ヨウ化メチルを回収する。

□　ジメチルアミノエタノールを注入したC18カートリッジカラムに[^{11}C]ヨウ化メチルを捕集する。

□　C18カートリッジカラムをエタノール，注射用水で洗浄し，未反応の試薬を除去する。

□　生理食塩液によりCMカートリッジカラムを精製し，滅菌フィルタを通して[^{11}C]コリン注射液を得る。

エラー表示の有無：有（コード：　　　）・無

合成：＿＿＿：＿＿＿〜＿＿＿：＿＿＿

合成時間：＿＿＿＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（　　　：　　　）

10.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

(7) フッ化ナトリウム (^{18}F) 注射液

製造指図書兼製造記録

○○病院○○科

薬剤名：フッ化ナトリウム (^{18}F) 注射液

製造日：　　年　　月　　日

製造ロット No.: ____________________

製造に使用する装置：○○○○○○社製　フッ化ナトリウム合成装置○○○　(医療機器承認番号○○○○)

1.　合成準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	有効期限	確認欄*1)
^{18}O-水	○○○社	＞97%	2.5 mL		―	
注射用水	○○○社	日本薬局方	30 mL			
生理食塩液	○○○社	日本薬局方	5 mL			
消毒用エタノール	○○○社	日本薬局方	10 mL			
イオン交換カートリッジ	○○○社	―	1個			
7%炭酸水素ナトリウム	○○○社	日本薬局方	5 mL			
0.35%炭酸水素ナトリウム*2)	○○○社	日本薬局方	2 mL			
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1個			
注射針 (21G×38 mm)	○○○社	医療機器	6個			
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1個			
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1個			
製品バイアル*3)	○○○社	―	1個			
廃液バイアル	○○○社	―	1個			

*1) 実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2) 注射用7% 炭酸水素ナトリウム及び注射用水より調製する。

*3) 製品バイアルは，日本薬局方に従って滅菌処理を行ったものを用いる。

2.　ターゲット水の注入

□ ^{18}O-水を滅菌バイアルに入れる。これをターゲット注入装置にセット後，注入する(滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う)。

3.　カートリッジカラムの準備

□ QMA カートリッジを，消毒用エタノール 10 mL，注射用水 10 mL，7% 炭酸水素ナトリウム 5 mL，注射用水 10 mL の順に洗浄する (滅菌された器具を使用し，クリーンベンチ内で行う)。

名称	指図量	確認欄*)
消毒用エタノール	10 mL	
7%炭酸水素ナトリウム水溶液	5 mL	
注射用水	20 mL	
QMAカートリッジ	1個	

*実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

4.　合成装置の準備

□ 合成ユニットを取り付ける。

☐ QMA カートリッジを接続し取り付ける。

☐ エクステンションチューブを取り付ける。

☐ 生理食塩液ボトル，注射用水ボトルを取り付ける。

☐ 製品バイアル，廃液バイアルを取り付ける。

☐ ターゲット水回収ラインを取り付ける。

5. [^{18}F]フッ素イオンの製造

☐ [^{18}O]H_2O を含むターゲット水に陽子を照射して^{18}O(p，n)^{18}F の核反応により[^{18}F]フッ化物イオンを製する。

6. [^{13}N]アンモニア回収と合成

☐ 照射を終了し，[^{18}F]フッ素イオンを含むターゲット水を回収する。

☐ QMA カートリッジに[^{18}F]フッ素イオンを保持し，注射用水で洗浄し，残留する不純成分を洗い流す。

☐ 0.35% 炭酸水素ナトリウム水溶液により QMA カートリッジに保持された[^{18}F]フッ素イオンを溶出し，滅菌フィルタを通して[^{18}F]フッ化ナトリウム注射液を得る。

7. 合成終了後の後処理

☐ 合成中はエラー表示がでないことを確認する。

エラー表示の有無： 有（コード：　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿分

合成時間：＿＿時間＿＿分

収量：＿＿＿＿MBq（＿時＿分）

8. 異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

(8) フルマゼニル (^{11}C) 注射液

製造指図書兼製造記録

○○病院○○科

薬剤名：フルマゼニル (^{11}C) 注射液

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造時間：＿＿＿＿時＿＿＿＿分

製造ロット No.: ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造に使用する装置：○○○○○○社製　^{11}C フルマゼニル合成装置○○○　(医療機器承認番号○○○○)

1. [^{11}C]フルマゼニル合成の準備

以下の原材料を準備する。

名称	メーカー	規格	指図量	ロット	確認欄*1)
([^{11}C]ヨウ化メチル合成)					
高純度窒素ガス	○○○社	0.2～0.5%酸素添加	—		
純窒素ガス	○○○社	> 99.9999%	—		
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	○○○社	—	0.5 mL		
ヨウ化水素酸	○○○社	試薬特級	0.4 mL		
アスカライト	○○○社	20～30 mesh	約 1 g		
五酸化リン	○○○社	試薬特級	約 1 g		
第 1 反応器*2)	○○○社	—	1 個		
アスカライト管*2)	○○○社	—	1 個		
V バイアル*2)	○○○社	—	1 個		
石英ウール	○○○社	Fine	適量		
島津注入口セプタム	○○○社	—	3 個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	1 個		
注射針 (22 G×38 mm)	○○○社	医療機器	3 本		
注射針 (22 G×70 mm)	○○○社	医療機器	2 本		
([^{11}C]フルマゼニル合成)					
Desmethyl flumazenil/DMF	○○○社	—	0.4 mL		
NaH/DMF	○○○社	—	0.5 μL		
界面活性剤	○○○社	—	5 μL		
アスコルビン酸注射液	○○○社	日本薬局方	0.1 mL		
生理食塩液	○○○社	日本薬局方	10 mL		
第 2 反応器*2)	○○○社	—	1 個		
V バイアル*2)	○○○社	—	1 個		
濃縮フラスコ*2)	○○○社	—	1 個		
エクステンションチューブ	○○○社	医療機器	3 本		
島津注入口セプタム	○○○社	—	3 個		
注射針 (22 G×38 mm)	○○○社	医療機器	4 本		
注射針 (22 G×70 mm)	○○○社	医療機器	4 本		
マイレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1 個		
デュアレクスフィルタ	○○○社	医療機器	1 個		
試薬用バイアル*2)	○○○社	—	1 個		
製品バイアル*2)	○○○社	—	1 個		
純窒素ガス	○○○社	> 99.9999%	—		

*1) 実際に秤量した量，または使用した個数を記入すること。

*2) 反応器，アスカライト管，V バイアル，濃縮フラスコなどのガラス類は，日本薬局方に従って滅菌処理を行う。

2.　ヨウ化メチル合成ユニットの準備

□　第 1 反応器，第 2 反応器，アスカライト管，V バイアルを取り付ける。

□　ターゲットガス回収ライン，ヨウ化メチル供給配管，反応液移送ライン，Waste 配管を取り付ける。

□　第 1 反応器，第 2 反応器，アスカラト管のフローテスト，リークテスト，パージを実施する。

3.　濃縮ユニットの準備

□　濃縮ユニットの流路を消毒用エタノール 10 mL と注射用水 20 mL で洗浄する。

□　試薬用バイアル，濃縮フラスコを取り付ける。

□　HPLC 分取条件の設定，分取溶媒の確認，分取カラムのコンディショニングを行う。

□　濃縮フラスコにアスコルビン酸注射液 0.1 mL を注入する。

□　試薬用バイアルに界面活性剤 5 μL を含む生理食塩液 10 mL を入れる。

□　製品バイアルを取り付ける。

□　デュワー瓶に液体窒素を注入する。

名称	設定条件	確認欄
分取カラム	Megapak SIL C18-10 (10 mm×250 mm)	
分取溶媒	CH_3CN/6 mmol/L H_3PO_4(160/340)	
流速	6.0 mL/min	
検出器	UV(254 nm)	

4.　ヨウ化メチル合成試薬の準備（排気装置を備えたドラフト内で行う）

□　アスカライト管にアスカライトと五酸化リンを充填する。

□　V バイアルにヨウ化水素酸を注入する。

□　0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF を第 1 反応器に注入する。

名称	指図量	確認欄*)
アスカライト	約 1g	
五酸化リン	約 1g	
ヨウ化水素酸	0.4 mL	
0.1 mol/L $LiAlH_4$/THF	0.5 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

5.　フルマゼニル合成試薬の準備（排気装置を備えたドラフト内で行う）

□　Desmethyl flumazenil/DMF 溶液 0.4 mL に NaH/DMF 溶液 0.5 μL を加え，第 2 反応器に注入する。

□　V バイアルに分取溶媒 0.5 mL を注入する。

名称	指図量	確認欄*)
Desmethyl flumazenil/DMF(1 mg/mL)	0.4 mL	
NaH/DMF(0.2 g/mL)	0.5 μL	
分取溶媒	0.5 mL	

*実際に秤量した量を記入すること。

6.［^{11}C］CO_2 の製造

□　0.2 ～ 0.5% の酸素を添加した高純度窒素ガスに陽子を照射して $^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応により［^{11}C］二酸化炭素（$^{11}CO_2$）を製する。

サイクロトロン：○○○○○○社製　　型式○○○○

ビーム電流：＿＿＿＿＿＿μA

照射：＿＿＿時＿＿＿分～＿＿＿時＿＿＿分

照射時間：＿＿＿＿＿分

7. [^{11}C]CO_2の回収と[^{11}C]フルマゼニルの合成

□　照射を終了し，ヨウ化メチル合成ユニットに[^{11}C]CO_2を回収し，[^{11}C]ヨウ化メチル合成開始をスタートさせる。

□　[^{11}C]ヨウ化メチルを合成し，Desmethyl flumazenilを溶解したDMF溶液に捕集する。

□　反応液をHPLCに導入し，分離精製する。

□　分離精製後，濃縮ユニットで溶媒の除去を行い，残渣を生理食塩液に溶かし，滅菌フィルタを通して[^{11}C]フルマゼニル注射液を得る。

エラー表示の有無：　有（コード：　　　　）・無

合成開始：＿＿＿時＿＿＿分

合成終了：＿＿＿時＿＿＿分

合成時間：＿＿時間＿＿分

収量：＿＿＿＿＿MBq（　時　分）

8.　異常及びその対処（異常があれば記載する）

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

製造担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

製造管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

資料 13. 品質試験記録（例）

(1) 2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液（[^{18}F]FDG 注射液）

品質試験記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコース（^{18}F）注射液（[^{18}F]FDG 注射液）

製造日：　年　月　日　　製造ロット No.：

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	23 mL ± 2 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	－	合・否	毎合成後
比放射能	MBq/μmol	37 MBq/μmol 以上	合・否	毎合成後*2)
半減期	分	105～115 分	合・否	毎合成後
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)*3)
pH		5.0 ～ 8.0	合・否	毎合成後
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	毎合成後
放射性異核種	適・不適	511 keV及び1022 keV以外にピークを認めない	合・否	1 回／年以上
放射化学的純度*4)	%	95%以上	合・否	毎合成後
化学的純度等				
エタノール*4)	ppm	2 000 ppm 以下	合・否	1 回／年以上
メタノール*4)	ppm	1 200 ppm 以下	合・否	1 回／年以上
アセトニトリル*4)	ppm	164 ppm 以下	合・否	1 回／年以上
アルミニウムイオン	ppm	10 ppm 以下	合・否	毎合成後
ClDG*4)	ppm	40 ppm 以下	合・否	1 回／年以上

*1）初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

*2）担体を添加しない製法（キャリアーフリー状態での合成法）を用いる場合は，毎合成時，比放射能としては理論値を用いる。ただし,1 回/年以上は製品中に含まれる非放射性 FDG の量を測定し，規格を満たすことを確認する。

*3）使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*4）クロマトグラムを試験記録に貼付する。

クロマトグラム

製品ラベルのコピー

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(2) アンモニア（^{13}N）注射液

品質試験記録

○○病院○○科

薬剤名：アンモニア（^{13}N）注射液

製造日：　　年　　月　　日

製造時間：　　　　時　　　　分

製造ロット No.:＿＿＿＿＿＿＿＿＿

1. 準備

□カラム：Nova-Pak　C18（3.9 mm×150 mm），移動相：5 mmol/L　PIC　B-8/CH_3CN（40：60），流速：0.5 mL/分，室温，$^{13}NH_3$ の保持時間：2.5 分（保持容量：1.25 mL）

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	10±1 mL	合・否	使用日ごとに1回
放射能	MBq	ー	合・否	使用日ごとに1回
半減期	分	9.5～10.5 分	合・否	使用日ごとに1回
性状	適・不適	澄明	合・否	使用日ごとに1回
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	使用日ごとに1回
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	使用日ごとに1回
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	使用日ごとに1回(事後)
pH		5.0～8.0	合・否	使用日ごとに1回
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	1回/年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1回/年以上
放射化学的純度*2)	%	95%以上	合・否	使用日ごとに1回
ホルムアルデヒド	ppm	2 ppm 以下	合・否	使用日ごとに1回

*1）頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・使用日ごとに 1 回：[^{13}N]アンモニア薬剤は短期間で放射能が減衰する（半減期は約 10 分）ため，本装置で合成された［^{13}N]アンモニア薬剤は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち，被検者に使用する［^{13}N]アンモニア薬剤を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能である。

　したがって，頻度の「使用日ごとに 1 回」については，現実的方法として，実際に被検者に投与される [^{13}N]アンモニア薬剤を合成する日の最初に，試験的に [^{13}N]アンモニア薬剤を 1 回合成（検定合成）し，これを検定することとする。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・使用日ごとに１回（事後）：使用開始前に，３ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，３ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2）クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：	合格・不合格
判定日時：	年　月　日　時　分
	製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(3) 水（^{15}O）注射液

品質試験記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：水（^{15}O）注射液

製造日：　　年　　月　　日

製造時間：　　　時　　　分

製造ロットNo.：

1.　ガスクロマトグラフィーの準備

□短寿命RI標識化合物合成システム（医療機器承認番号〇〇〇〇）

カラム：Molecular　Sieve 13X（30/60 mesh，3 mm i.d.×3 m），気相：He，圧力：1.2 kg/cm^2，温度：55度，放射能検出器：TCD検出器，^{15}O–O_2の保持時間：1.2分

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
6分後放射能残存率	分	11～15%	合・否	1回/年以上
性状	適・不適	澄明	合・否	被検者ごとに1回
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	被検者ごとに1回
エンドトキシン試験	EU未満	150EU未満	合・否	被検者ごとに1回
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	被検者ごとに1回（事後）
pH		5.0～7.5	合・否	被検者ごとに1回
確認試験	適・不適	511 keVにピークを認める	合・否	1回/年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV及び1022 keV以外にピークを認めない	合・否	1回/年以上
放射化学的純度*2)	%	99%以上	合・否	各被検者ごとに1回

*1）頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合及び使用時の検定で不適合が生じた場合，全項目の検定を実施し，3ロット連続して適合していることを確認すること。

・各被検者ごとに1回：被検者に対する1回のPET検査では，多くの場合が複数回のカメラ撮影を行うことになる。[^{15}O]水注射液は短時間で放射能が減衰する（半減期は約2分）ため，これら一連のカメラ撮影では，その都度，放射性薬剤[^{15}O]水注射液を被検者に投与しなければならない。しかも，短時間に放射能が減衰するため，本装置で合成された[^{15}O]水注射液は直ちに被検者に投与される必要がある。すなわち，被検者に使用する[^{15}O]水注射液を合成ごとの全てについて検定を行うことは現実的には不可能と思われる。

　したがって，頻度の「被検者ごとに1回」については，現実的方法として，一人の被検者の検査（一連のカメラ撮影）時に実際に被検者に投与される[^{15}O]水注射液を合成する直前に，試験的に[^{15}O]水注射液を1回合成（検定合成）し，これを検定することとする。

・1回/年以上：1年に1回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・被検者ごとに1回（事後）：使用開始前に，3ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2）クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：	合格・不合格
判定日時　：	年　月　日　時　分
	製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(4) L-メチオニン（^{11}C）注射液

品質試験記録

○○病院○○科

薬剤名：L-メチオニン（^{11}C）注射液

製造日：　　年　　月　　日

製造時間：　　　時　　　分

製造ロット No.：

1. 準備

□カラム：Partisil 10 SCX（ϕ 4.6 mm×250 mm），移動相：50 mmol/L クエン酸/クエン酸ナトリウム（10∶1），流速：2 mL/分，L-[^{11}C]メチオニンの保持時間：3.4 分前後

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	4 mL ± 1 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	―	合・否	毎合成後
半減期	分	19～21 分	合・否	毎合成後
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)
pH		5.0～8.0	合・否	毎合成後
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	1 回/年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1 回/年以上
放射化学的純度*2)	%	95%以上	合・否	毎合成後
エタノール*2)	ppm	2 000 ppm 以下	合・否	1 回/年以上

*1）頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2）クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格 判定日時　：　年　月　日　時　分 製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(5) 酢酸（^{11}C）注射液

品質試験記録

○○病院○○科

薬剤名：酢酸（^{11}C）注射液

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造時間：＿＿＿＿時＿＿＿＿分

製造ロット No.:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

1. 準備

□カラム：Partisil-10 SAX（4.6 mm×250 mm），移動相：10 mmol/L H_2NaPO_4，室温，流速：1.0 mL/分，^{11}C–酢酸の保持容量：約 11.8 mL

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	5～10 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	−	合・否	毎合成後
半減期	分	19～21 分	合・否	1 回／年以上
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)
pH		5.0～8.5	合・否	毎合成後
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	1 回／年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV及び1022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1 回／年以上
放射化学的純度*2)	%	95%以上	合・否	毎合成後

*1) 頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2) クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格 判定日時　：　年　月　日　時　分 製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(6) コリン（^{11}C）注射液

品質試験記録

○○病院○○科

薬剤名：コリン（^{11}C）注射液

製造日：　　年　　月　　日

製造時間：　　　時　　　分

製造ロット No.: ____________

1. 準備

□カラム：Inertsil ODS-2（6 mm×250 mm），移動相：1 mmol/L naphthalene-2-sulfonic acid を含む 0.05 mol/L H_3PO_4，流速：1.0 mL/分，^{11}C–コリンの保持容量：約 11.7 mL

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	5～10 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	−	合・否	毎合成後
比放射能	GBq/μmol	12 GBq/μmol 以上	合・否	1 回／年以上
半減期	分	19～21 分	合・否	1 回／年以上
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)
pH		5.0～8.0	合・否	毎合成後
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	1 回／年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV 及び 1022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1 回／年以上
放射化学的純度*2)	%	95%以上	合・否	毎合成後
ジメチルアミノエタノール*2)	nmol/mL	350 nmol/mL 以下	合・否	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2）クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　　：　合格・不合格
判定日時　　　　：　　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時：　　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格
判定日時　　　　　　　　：　年　月　日　時　分
製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(7) フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液

品質試験記録

○○病院○○科

薬剤名：フッ化ナトリウム（^{18}F）注射液（[^{18}F]NaF 注射液）

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日　　　　製造ロット No.：＿＿＿＿＿＿＿＿

1. 準備

□カラム：IC-PaK　Ion-Exclusion（7.8 mm×300 mm），移動相：1 mmol/L　octanesulfonic　acid，
流速：1 mL/分，^{18}F−フッ化物イオンの保持容量：約 7.5 mL

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	7 mL ± 1 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	−	合・否	毎合成後
放射能半減期	分	105～115 分	合・否	毎合成後
性状	適・不適	無色澄明	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)*2)
pH		5.0～9.0	合・否	毎合成後
放射能の確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	毎合成後
放射性異核種	適・不適	511 keV及び1 022 keV以外にピークを認めない	合・否	1回／年以上
放射化学的純度*3)	%	95%以上	合・否	毎合成後
化学的純度等				
エタノール*3)	ppm	2 000 ppm 以下	合・否	1回／年以上

*1）初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

*2）使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*3）クロマトグラムを試験記録に貼付する。

クロマトグラム

製品ラベルのコピー

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格 判定日時　：　年　月　日　時　分 製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

(8) フルマゼニル（^{11}C）注射液

品質検査記録

〇〇病院〇〇科

薬剤名：フルマゼニル（^{11}C）注射液

製造日：＿＿年＿＿月＿＿日

製造時間：＿＿＿＿時＿＿＿＿分

製造ロット No.:＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

1. 準備

□カラム：Finepak SIL C18S (5 μm, φ 4.6 mm×150 mm)，移動相：CH_3CN/0.1 mol/L $CH_3CO_2NH_4$/CH_3CO_2H（250：250：1），流速：2 mL/分，検出器：UV（254 nm），保持時間：原料 1.2 分；[^{11}C]フルマゼニル：1.5 分

2. 検定結果

項目	結果	規格値	判定	頻度*1)
ロットあたりの容量	mL	9 mL ± 1 mL	合・否	毎合成後
放射能	MBq	−	合・否	毎合成後
比放射能	GBq/μmol	12 GBq/μmol 以上	合・否	毎合成後
半減期	分	19～21 分	合・否	毎合成後
性状	適・不適	澄明	合・否	毎合成後
粒子の有無	適・不適	認めない	合・否	毎合成後
エンドトキシン試験	EU 未満	150 EU 未満	合・否	毎合成後
無菌試験	適・不適	菌の発育を認めない	合・否	毎合成後(事後)
pH		5.0～8.0	合・否	毎合成後
確認試験	適・不適	511 keV にピークを認める	合・否	1 回／年以上
純度試験				
放射性異核種	適・不適	511 keV 及び 1 022 keV 以外にピークを認めない	合・否	1 回／年以上
放射化学的純度*2)	%	95%以上	合・否	毎合成後
デスメチル体	μg/370 MBq	10 μg/370 MBq 以下	合・否	毎合成後
アセトニトリル*2)	ppm	164 ppm 以下	合・否	1 回／年以上
エタノール*2)	ppm	2 000 ppm 以下	合・否	1 回／年以上

*1）頻度

・初めて合成を行う時，長期間使用しなかった後，製造工程・設備・装置を変更した場合，作業従事者を変更した場合（例えば，新しい作業者の参入）には，全ての検定を実施し，3 ロット連続して適合していることを確認すること。

・毎合成後：毎回の合成後，検定を実施する。

・1 回/年以上：1 年に 1 回以上の頻度で，定期的に検定を実施する。

・毎合成後（事後）：使用開始前に，3 ロット連続した検定において適合するとき，これ以降の検定を事後検定とする。ただし，不適合が生じた場合，その要因を排除し，3 ロット連続した検定において適合することを確認する。

*2）クロマトグラムを試験記録に添付する。

品質判定試験　：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
無菌試験判定日時　：　年　月　日　時　分

試験担当及び記録者：＿＿＿＿＿＿＿＿印
品質管理責任者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

臨床試験に関わる総合判定：　合格・不合格
判定日時　：　年　月　日　時　分
製造管理者：＿＿＿＿＿＿＿＿印

資料 14.　浮遊微粒子試験記録（例）

(1)　ダスト・モニタを使用の場合

浮遊微粒子試験記録

測定年月日	年　　月　　日	
測定機器	ダスト・モニタ（○○○社製）	
測定条件	サンプル吸引量	2.83　L/min　　　分
	温湿度	℃　　　%

測定場所	測定粒子数（>0.5 μm）(個／ft^3)	測定粒子数（>5 μm）(個／ft^3)	判定
クリーンベンチ　①			適・不適
ホットセル　①			適・不適
②			適・不適
③			適・不適
④			適・不適
ホットラボ室　①			適・不適
②			適・不適
③			適・不適
④			適・不適
品質検査室　①			適・不適
②			適・不適

委託機関名*　：

担当者名*　：　印

*試料採取及び測定を外部機関に委託した場合に記入

記録者　：　印

製造管理責任者：　印

(2)　パーティクルカウンタを使用の場合

浮遊微粒子試験記録

測定年月日	年　月　日	測定者		確認者印	
測定機器	○○社製　パーティクルカウンタ○○	測定条件	(サンプル吸引量) L/min	(温度、湿度) ℃、　%	

測定場所	測定粒子数（0.5～5 μm）(個/m³)	測定粒子数（ >5 μm）(個/m³)	判定
ホットラボ室（1）			適・不適
ホットラボ室（2）			適・不適
ホットセル（1）			適・不適
ホットセル（2）			適・不適
ホットセル（3）			適・不適
ホットセル（4）			適・不適
品質管理室			適・不適
クリーンベンチ			適・不適

記録者：　　　　　　　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　　　　　印

資料 15.　空気中微生物試験記録（浮遊菌試験記録）(例)

浮遊菌試験記録

使用培地	
有効期限	年　　月
ロット番号	

試料作成日	年	月	日
試料作成時温湿度	℃		%
判定日	年	月	日

試料採取点		コロニー数	判定
クリーンベンチ	①		適・不適
ホットセル	①		適・不適
	②		適・不適
	③		適・不適
	④		適・不適
ホットラボ室	①		適・不適
	②		適・不適
	③		適・不適
	④		適・不適
品質検査室	①		適・不適
	②		適・不適

委託機関名*：

担当者名*：　　　　　　　　印

*試料採取及び測定を外部機関に委託した場合に記入

記録者：　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　　　印

資料 16.　空気中微生物試験記録（落下菌試験記録）(例)

落下菌試験記録

実施担当者名*		確認者印
使用培地	○○○社製　トリプチケースソイ寒天培地	
	有効期限	年　　月
	ロット番号	
試料採取及び測定機関名*		
試料作製日		
試料作製場所確認者名		
測定日		
測定条件	℃,　　　時間	
試料採取点	コロニー数	判定
ホットラボ室		
実験台 1		適・不適
実験台 2		適・不適
ホットセル内		
ホットセル 1		適・不適
ホットセル 2		適・不適
ホットセル 3		適・不適
ホットセル 4		適・不適
クリーンベンチ内		適・不適

*試料採取及び測定を委託した場合は委託機関名と実施担当者氏名を記入すること。

記録者：　　　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　印

資料 17.　付着菌試験記録（例）

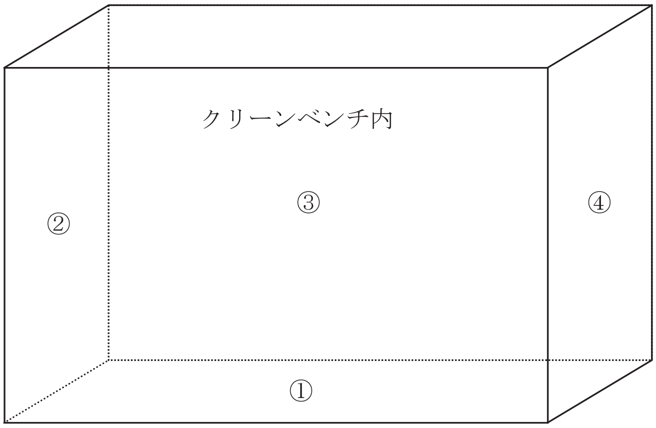
付着菌試験記録

使用培地	
有効期限	年　　月
ロット番号	

試料採取日時	年　　月　　日
試料作成時温湿度	℃　　%
判定日	年　　月　　日

試料採取点	コロニー数	判定
クリーンベンチ　①		適・不適
②		適・不適
③		適・不適
④		適・不適

試料採取点：



委託機関名*：

担当者名*：　　　　　　　　印

*試料採取及び測定を外部機関に委託した場合に記入

記録者：　　　　　　　　印

製造管理責任者：　　　　　　　　印